# IPERTENSIONE E RENE

- E' noto da molto tempo che esiste una relazione tra rene ed ipertensione arteriosa
- Il rene svolge un ruolo fondamentale nella genesi dell'ipertensione associata a malattie renali
- Le malattie renali rappresentano la causa più diffusa di ipertensione secondaria e l'aumento della pressione arteriosa contribuisce alla progressione del danno renale
- L'ipertensione arteriosa è presente in oltre l'80% dei pazienti con insufficienza renale avanzata

WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ

# NEFROPATIE VASCOLARI

- Dal momento che la aspettativa di vita aumenta continuamente, la patologia aterosclerotica del rene sta diventando la principale causa di nefropatia

- Non esiste unanimità nella definizione di tale patologia per cui si usano termini quali ipertensione renovascolare, nefropatia ischemica, nefroangiosclerosi

- La malattia aterosclerotica del rene si osserva tipicamente in soggetti di sesso maschile fumatori, con dislipidemia, ischemia miocardica, stenosi delle carotidi, vasculopatia periferica

# IPERTENSIONE E RENE

- Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte nei pazienti affetti da nefropatie
- Il rischio di morbilità e di mortalità aumenta nei pazienti nefropatici di 20-40 volte
- L'ipertensione arteriosa è uno dei fattori che inducono un aumento del rischio cardio-vascolare nei nefropatici

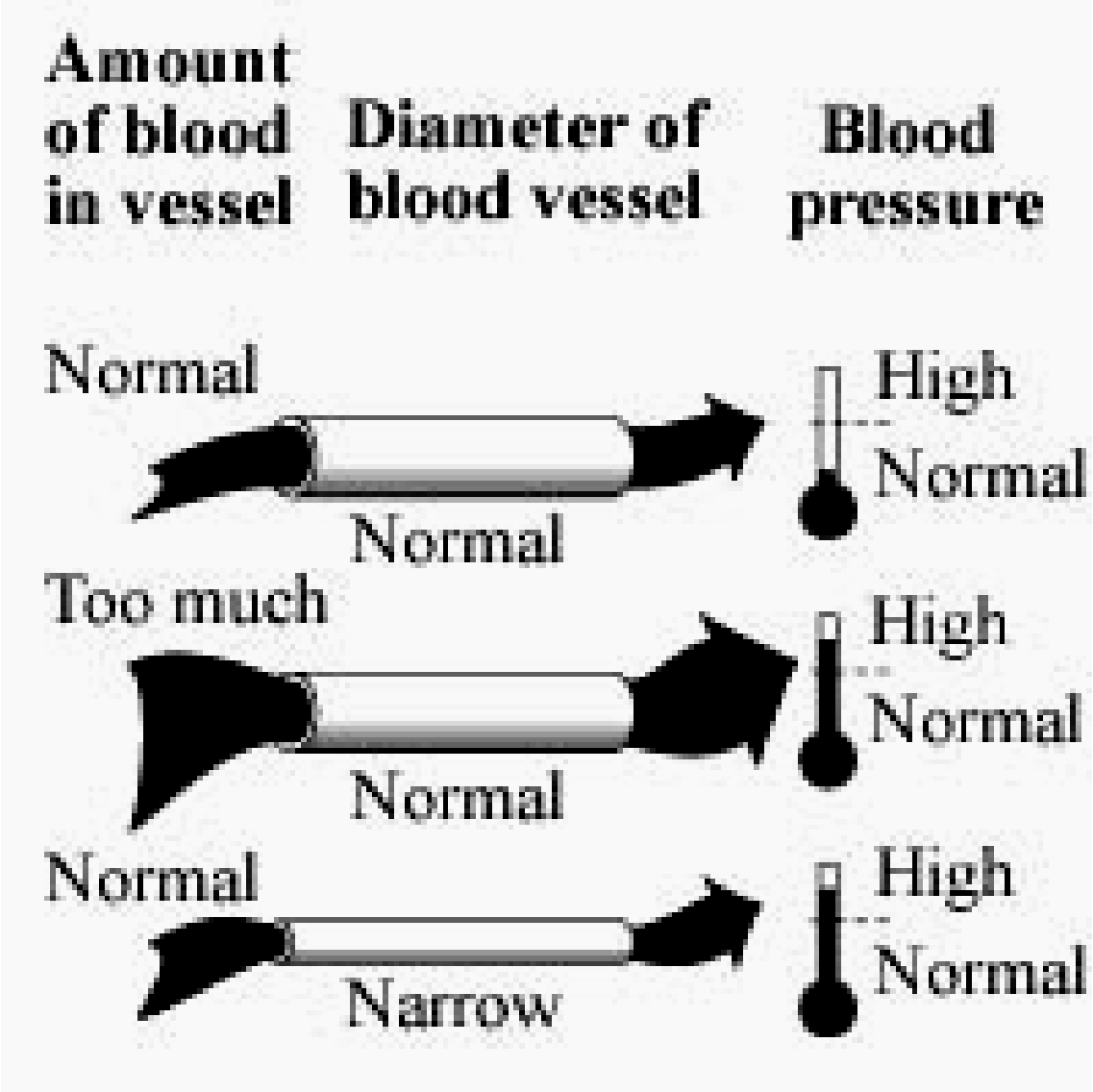
# FATTORI IMPLICATI NELLA PATOGENESI DELL'IPERTENSIONE NELLE MALATTIE RENALI

- Eccesso di sodio e di volume
- Attivazione del sistema Renina-Angiotensina
- Aumentata attività del SNS
- Aldosterone
- Disfunzione dei barocettori
- Ridotta produzione endoteliale di sostanze vasodilatatrici
- Aumentata produzione endoteliale di sostanze vasocostrittrici
- Stress ossidativo
- Ioni divalenti e paratormone
- Alterazioni strutturali delle arterie
- Sindrome da anticorpi anticardiolipidi
- Farmaci (steroidi, ciclosporina, FANS, simpaticomimetici)
- Eritropoietina
- Vasopressina
- Serotonina
- Peptide correlato al gene della calcitonina

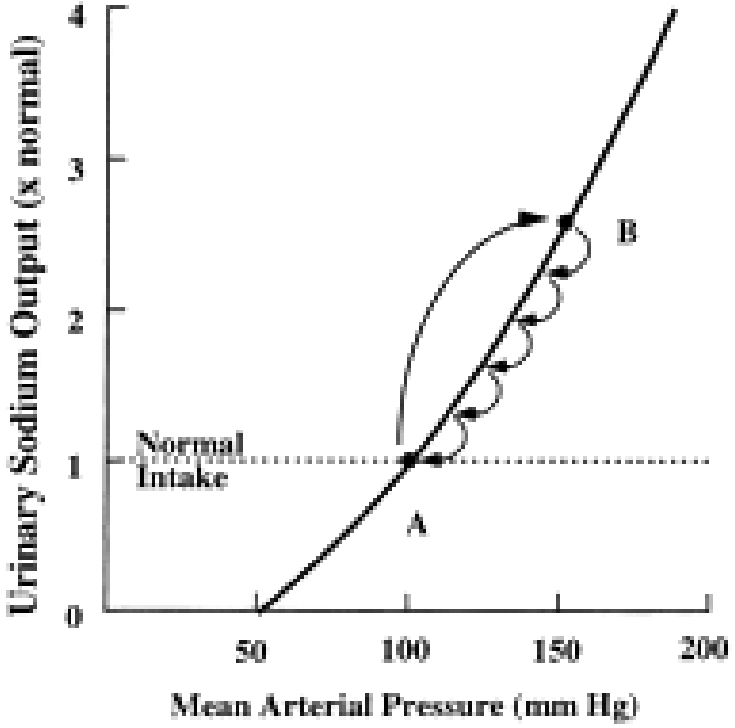
# BILANCIO DEI LIQUIDI E DEL SODIO

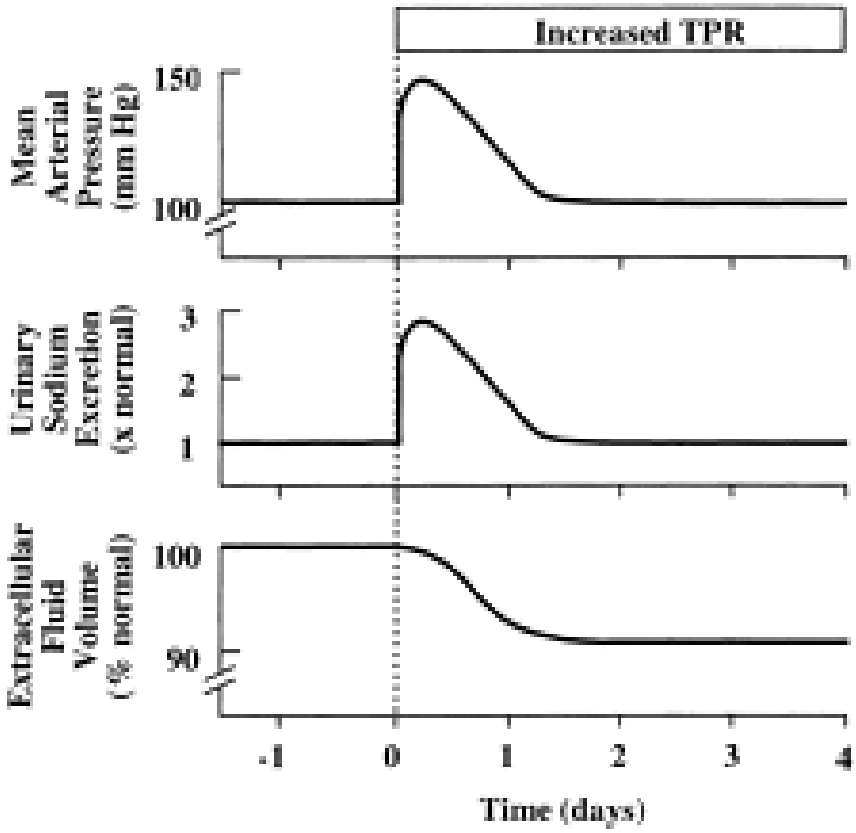
- Il meccanismo pressione natriuresi è il principale componente del sistema feedback per il controllo a lungo termine dei liquidi e della pressione arteriosa
- In presenza di un deficit della capacità renale di eliminare il sodio la pressione arteriosa aumenta al punto da superare la relazione pressione natriuresi
- La ritenzione di sodio e la conseguente espansione dei liquidi attiva l'autoregolazione per cui l'aumento di flusso stimola vasocostrizione con conseguente aumento della pressione
- Il bilancio dei liquidi e del sodio è un importante fattore di ipertensione nell'insufficienza renale

# VOLUME EMATICO E RESISTENZE PERIFERICHE

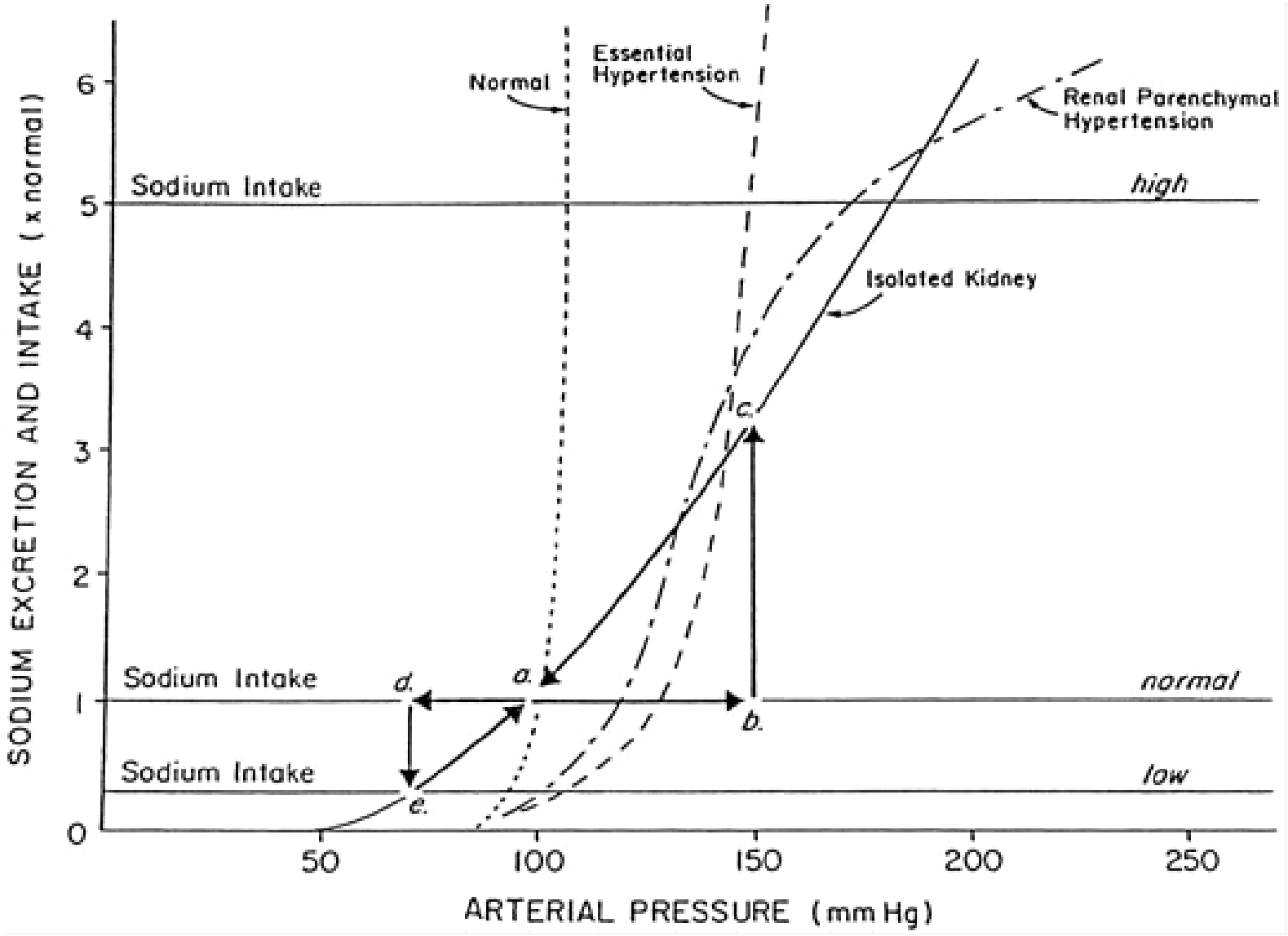


# BILANCIO DEI LIQUIDI E DEL SODIO

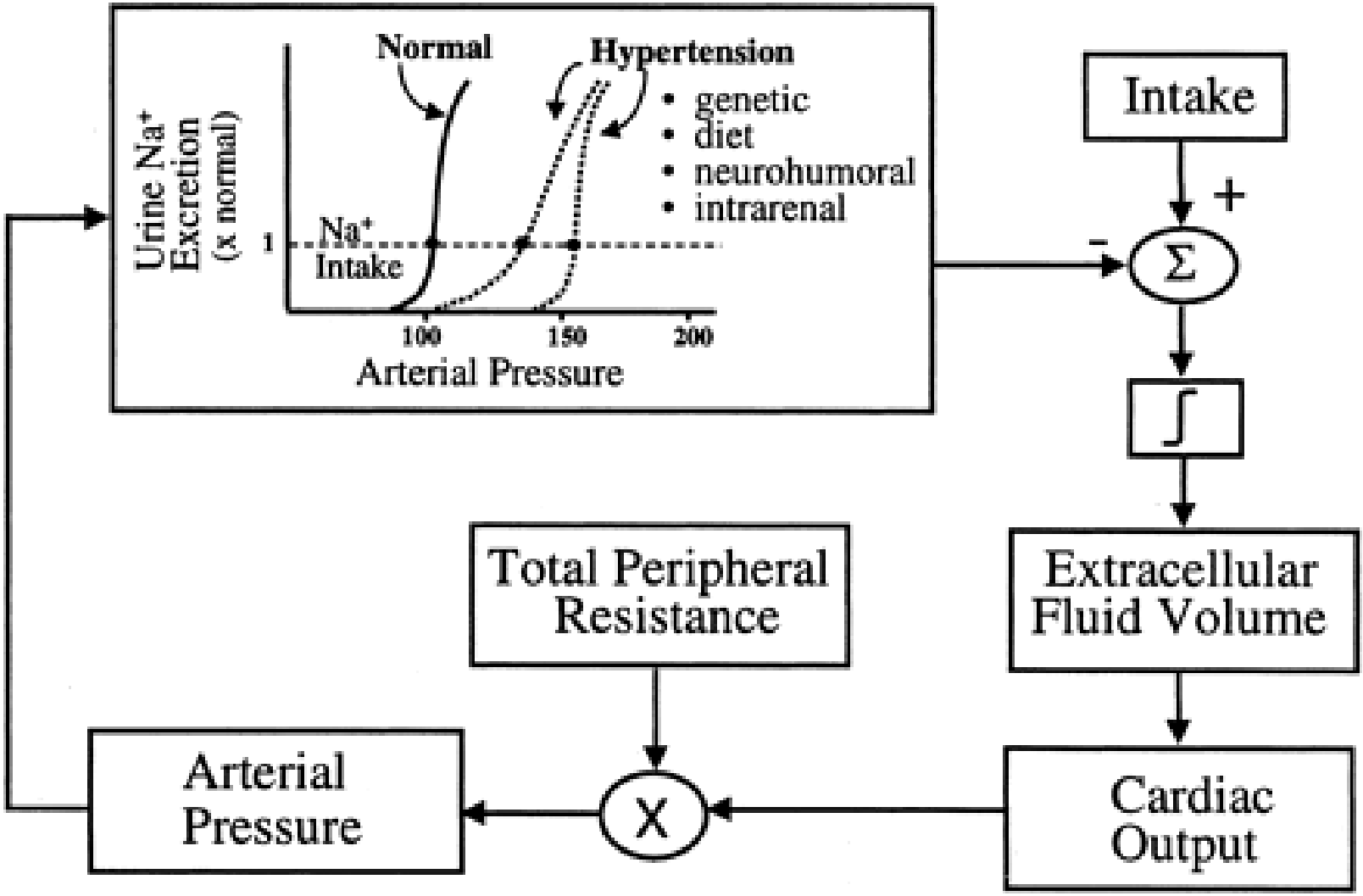


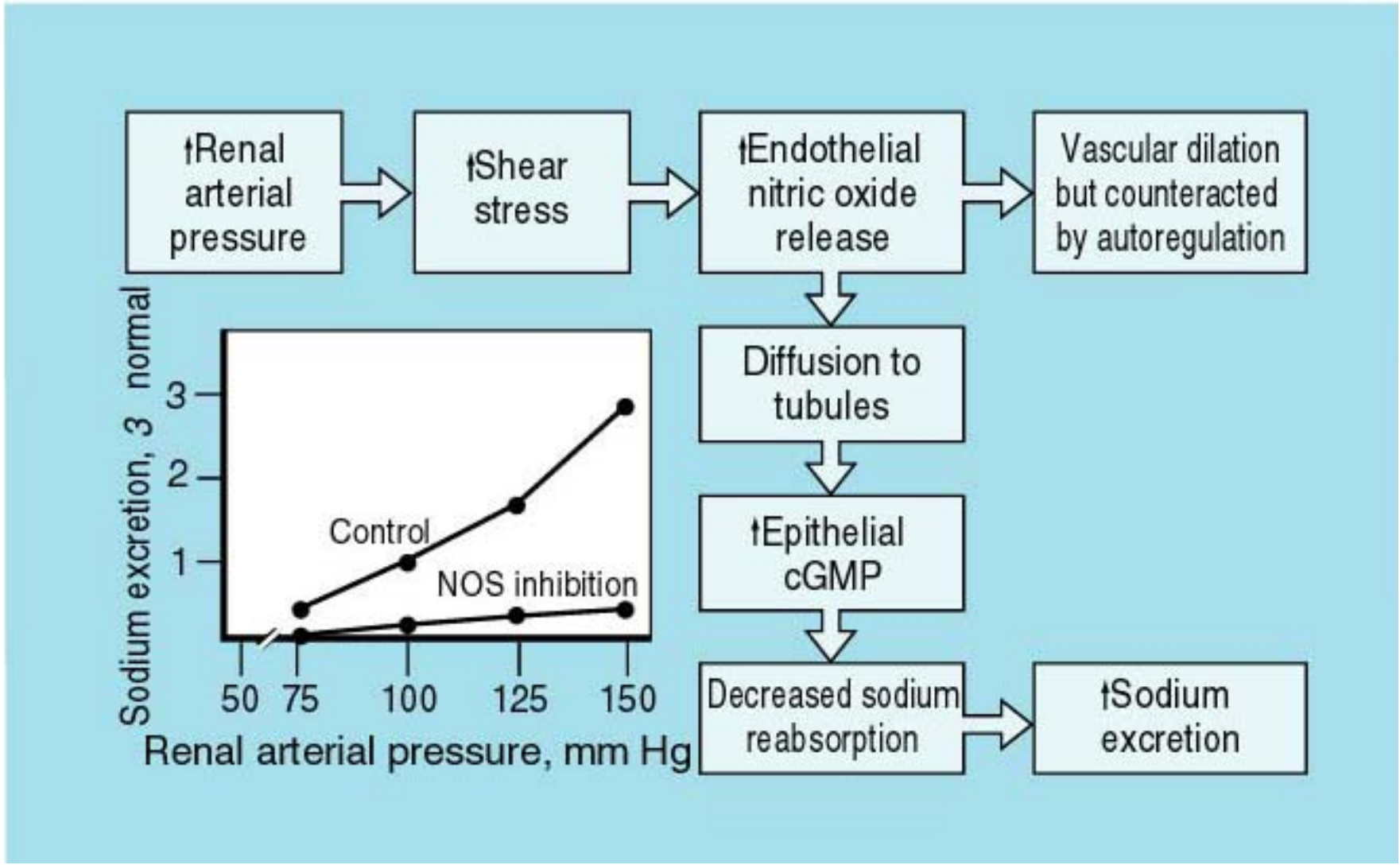



# PRESSIONE NATRIURESI

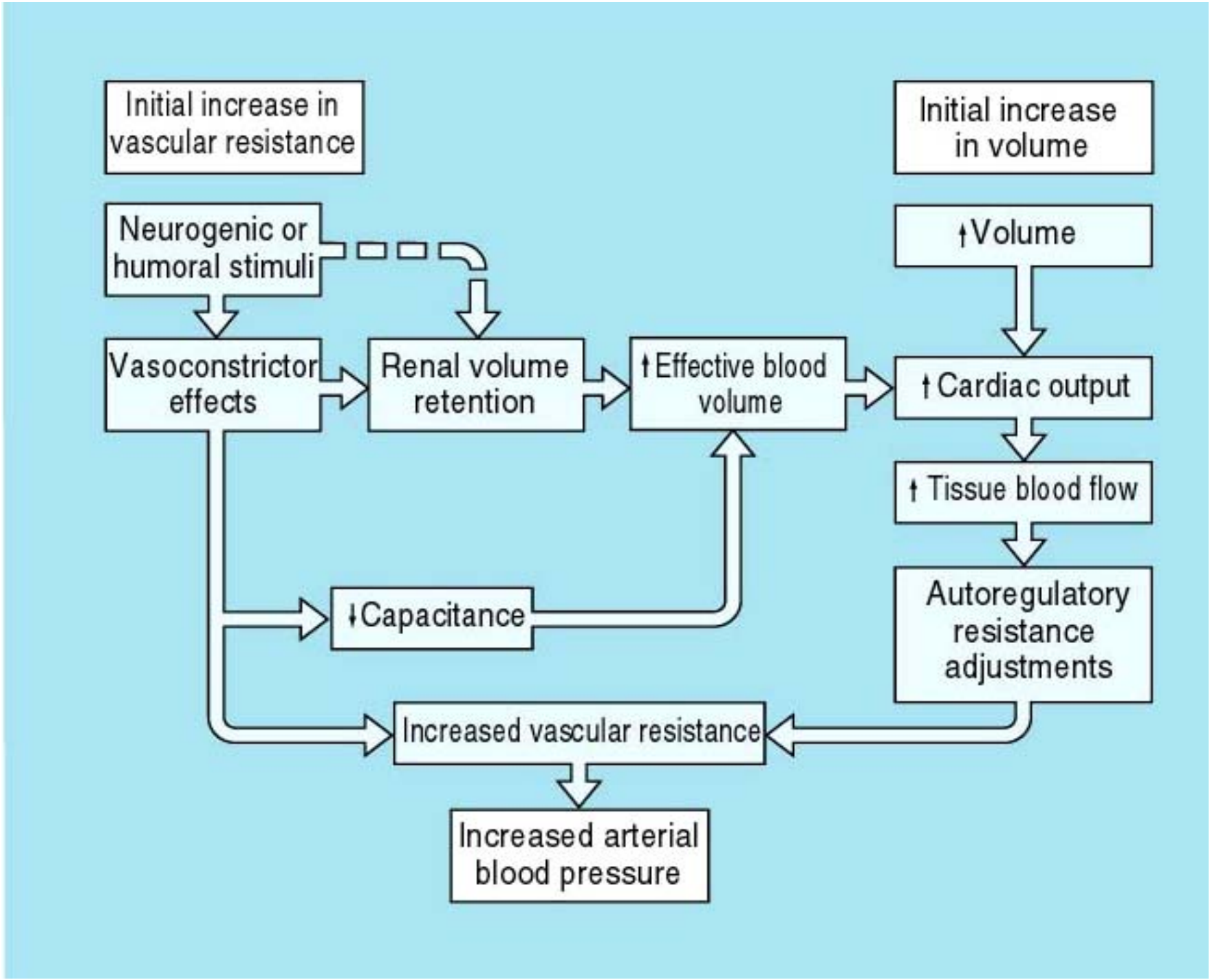


# BILANCIO DEI LIQUIDI E DEL SODIO






*L. Gabriel Navar and L. Lee Hamm*


Initial increase in vascular resistance
Initial increase in volume
Neurogenic or humoral stimuli
↑Volume
Vasoconstrictor effects
Renal volume retention
↑Effective blood volume
↑Cardiac output
↑Tissue blood flow
↓Capacitance
Autoregulatory resistance adjustments
Increased vascular resistance
Increased arterial blood pressure

# SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

- La renina è prodotta da cellule specializzate dell'arteriola afferente dell'apparato iuxtaglomerulare in risposta ad ipoperfusione renale o ad attivazione del SNS
- L'angiotensina II si lega ai recettori AT e causa vasocostrizione, ipertrofia cardiaca e proliferazione delle cellule muscolari lisce
- L'angiotensina II provoca una espansione della volemia attraverso lo stimolo della sete, la secrezione di ADH ed il riassorbimento prossimale del sodio e dell'acqua ($Na^+/H^+$ antiporter)
- Quindi l'angiotensina II induce un aumento della pressione arteriosa per incremento delle resistenze periferiche ed espansione del volume plasmatico

# SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

- L'angiotensina II ha altri effetti che sono negativi per l'ipertensione arteriosa e la progressione del danno renale
- E' un mediatore dell'infiammazione e regola la proliferazione cellulare, la flogosi interstiziale e la fibrosi
- Aumenta lo stress ossidativo, la proliferazione dei monociti e provoca un danno endoteliale
- Stimola la produzione di aldosterone

# SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

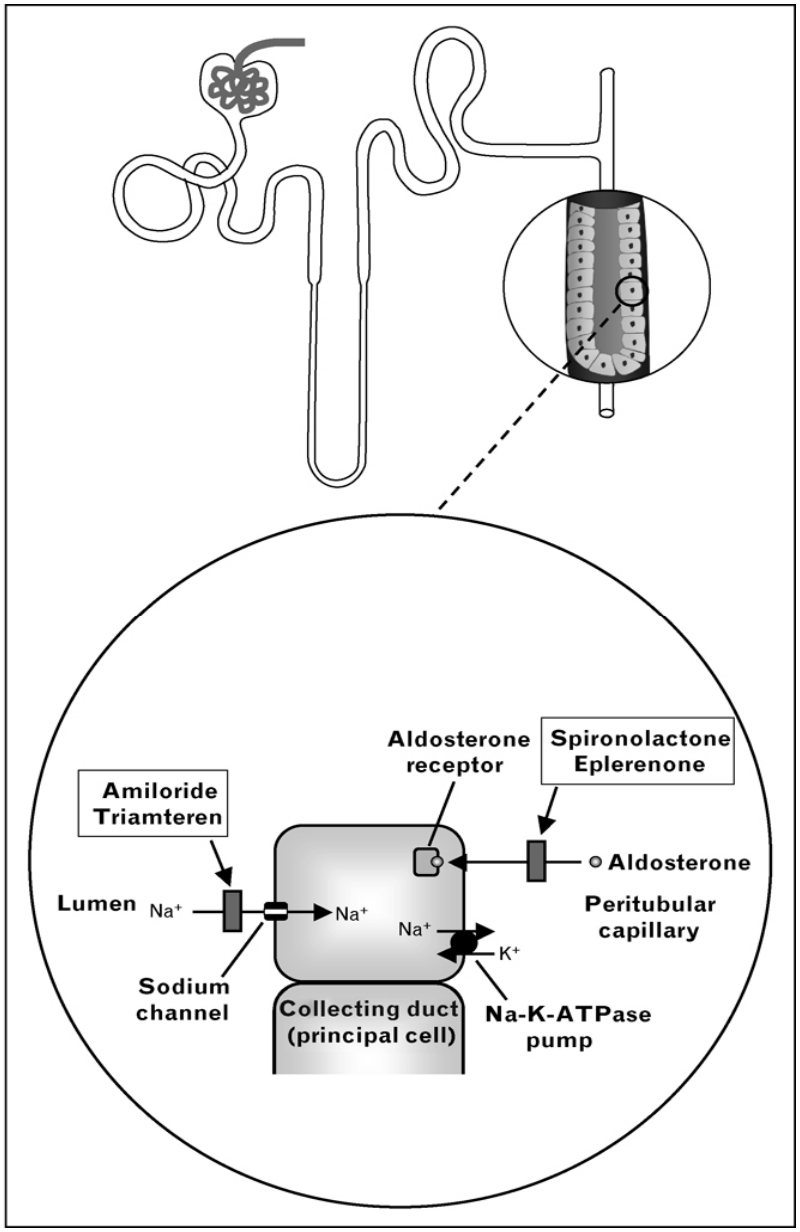
- Nelle malattie renali si riscontra una secrezione di renina eccessiva rispetto allo stato di sodio e volume
- Angiotensina II ed aldosterone concorrono alla genesi di alterazioni strutturali renali attraverso una sequenza patogenetica indipendente dall'ipertensione arteriosa
- Angiotensina II e catecolamine promuovono la formazione di alterazioni strutturali come l'ipertrofia del miocardio e delle cellule muscolari lisce dei vasi

# RUOLO DELL'ALDOSTERONE

- Si lega ai recettori del dotto collettore e stimola il riassorbimento di $Na^+$ e di $H_2O$
- E' responsabile del rimodellamento renale e vascolare e partecipa alla disfunzione endoteliale
- Esalta l'azione pro-infiammatoria dell'angiotensina II
- Nei pazienti affetti da insufficienza renale i livelli ematici sono molto elevati e correlano con la velocità di progressione
- Ha un effetto negativo sulla funzione dei podociti per cui induce proteinuria

# ALDOSTERONE

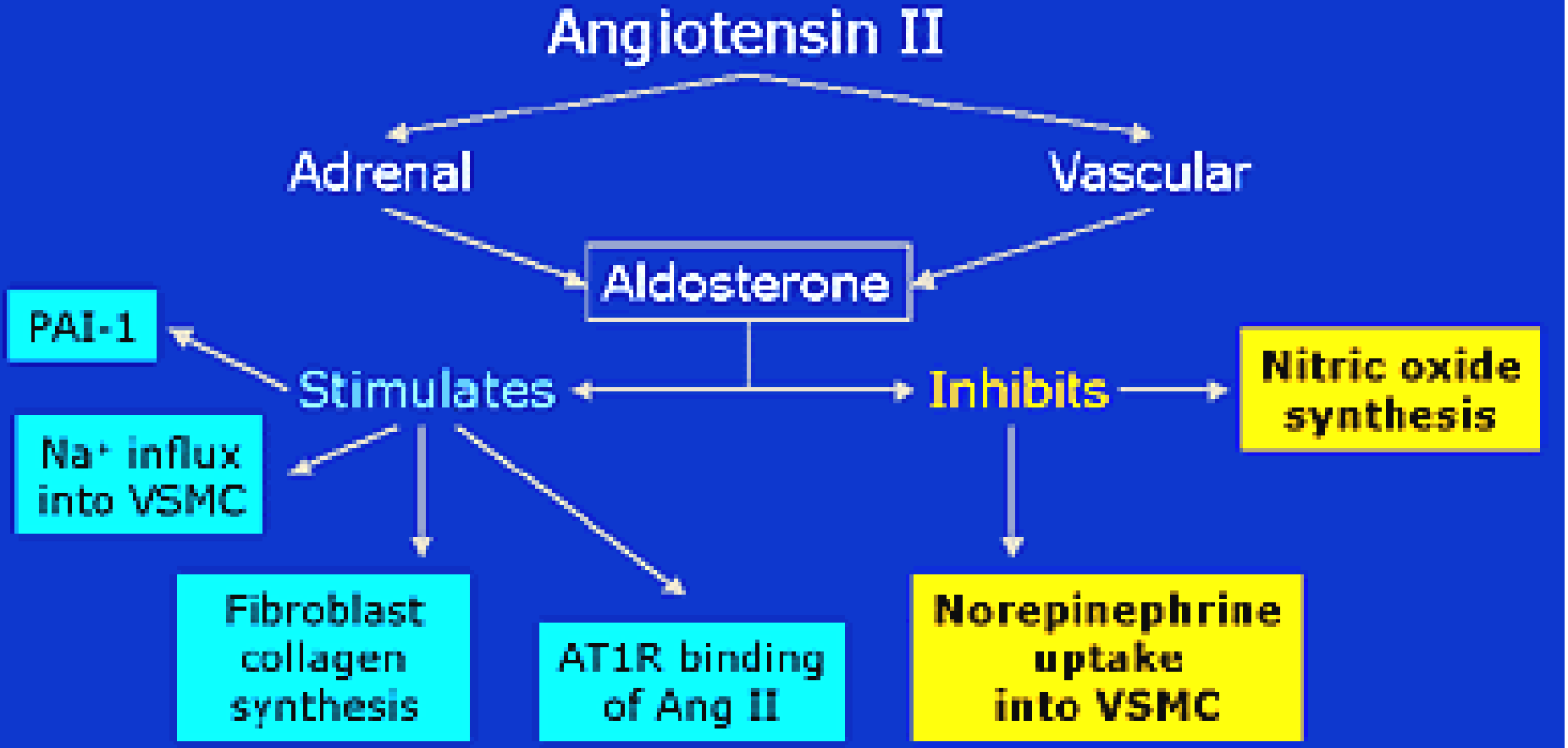
Reabsorbed sodium is pumped out of the cell by the Na-K-ATPase pump in the basolateral (peritubular) membrane. Spironolactone and eplerenone act by competing with aldosterone. Triamteren and amiloride function as indirect aldosterone antagonists by closing the epithelial sodium channels [4].



# ALDOSTERONE

- L' aldosterone gioca un ruolo importante nella patogenesi della ipertensione arteriosa delle malattie renali
- Gli inibitori dell'enzima di conversione e gli antagonisti del recettore 1 dell'angiotensina non sopprimono la produzione di aldosterone  a causa dello 'aldosterone breakthrough'
- I farmaci antialdosterone riducono la pressione arteriosa
- In pazienti proteinurici, l'aggiunta di un antagonista dell'aldosterone riduce la proteinuria
- Quindi il blocco del pathway dell'aldosterone ha effetti favorevoli sull'evoluzione delle malattie renali

# Aldosterone Promotes Renal Fibrosis by Multiple Mechanisms

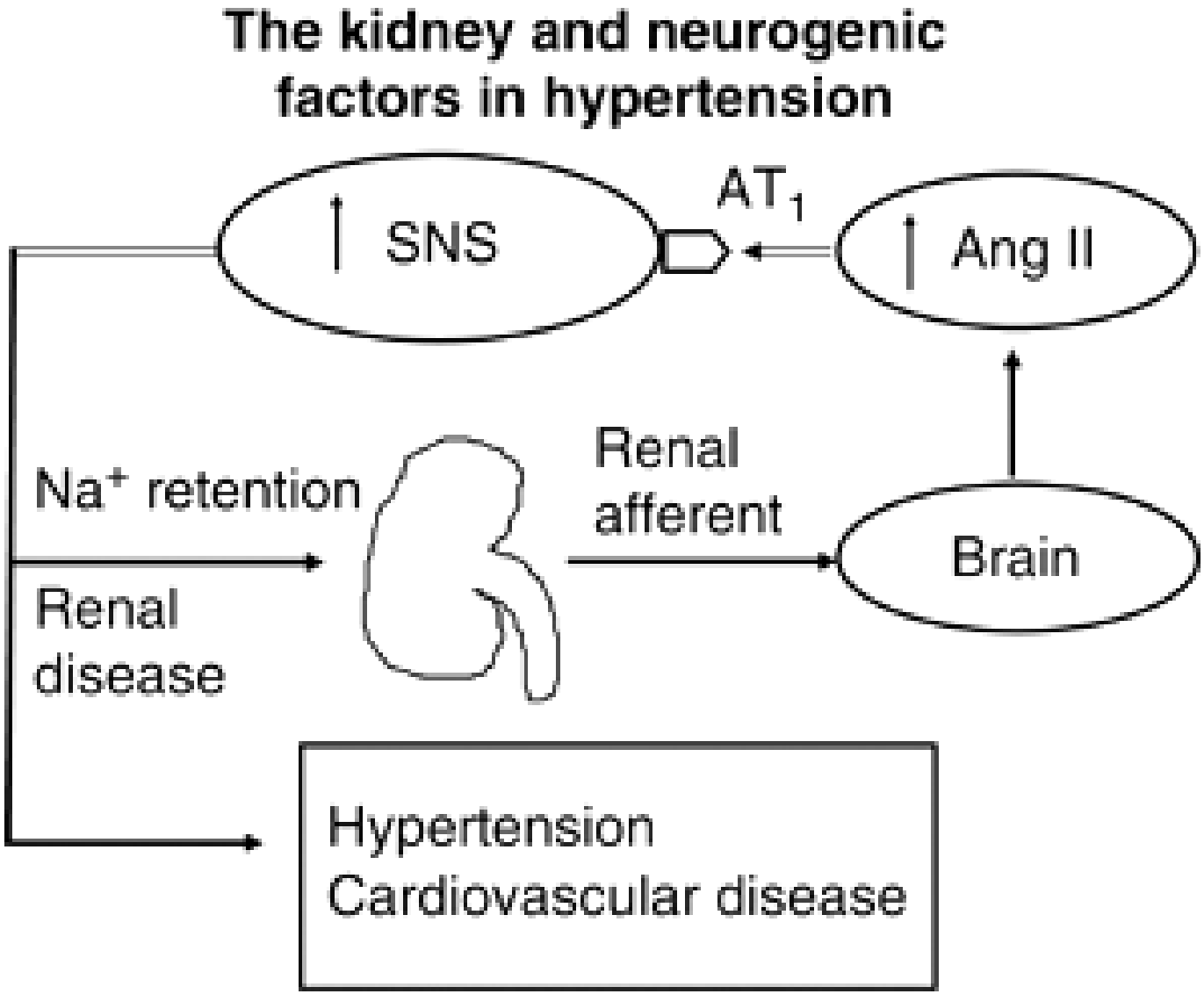


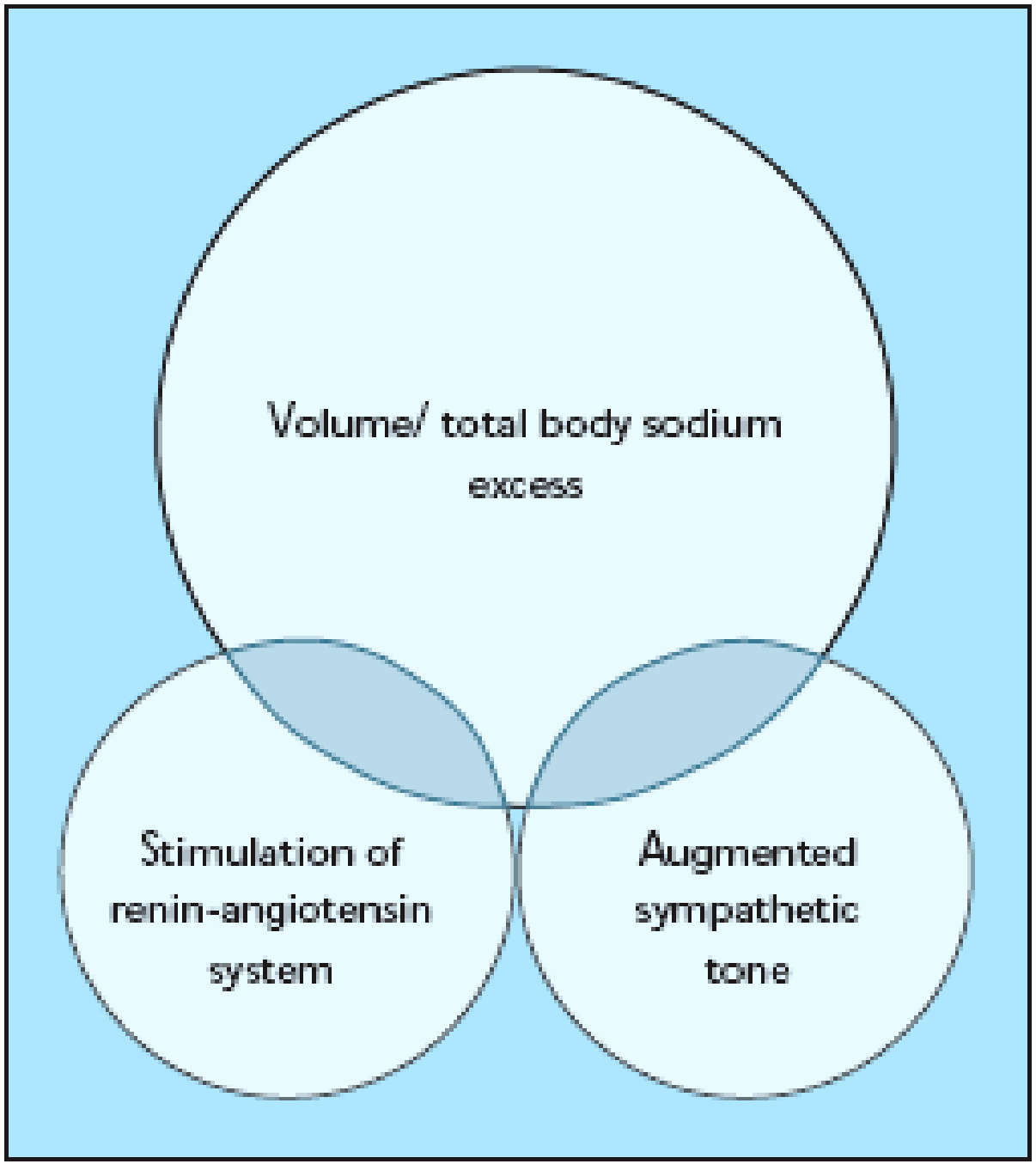

www.hypertensiononline.org

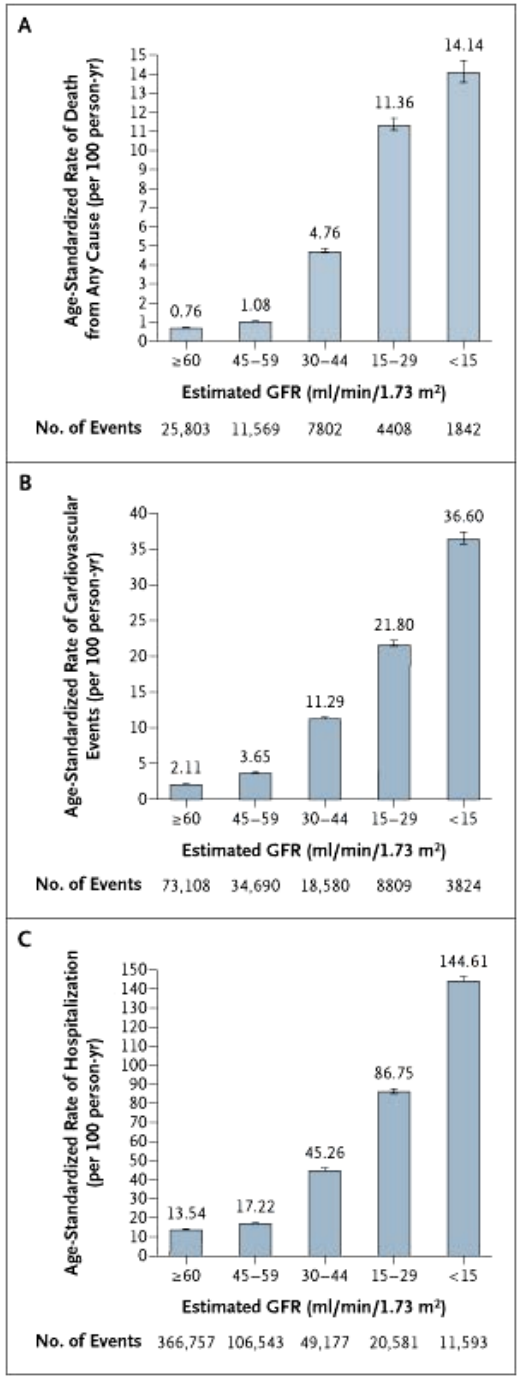
# RUOLO DEL SNS

- L'ipertensione nella insufficienza renale è associata ad una aumentata attività del SNS
- L'attività del SNS si riduce con ACE inibitori (angiotensina II dipendente)
- Il tasso ematico di inibitori del SNS (dopamina) è ridotto nell'insufficienza renale
- Impulsi nervosi afferenti dai reni affetti al SNC attivano il SNS e contribuiscono all'ipertensione
- I soggetti anefrici con insufficienza renale non presentano alterazioni funzionali del SNS

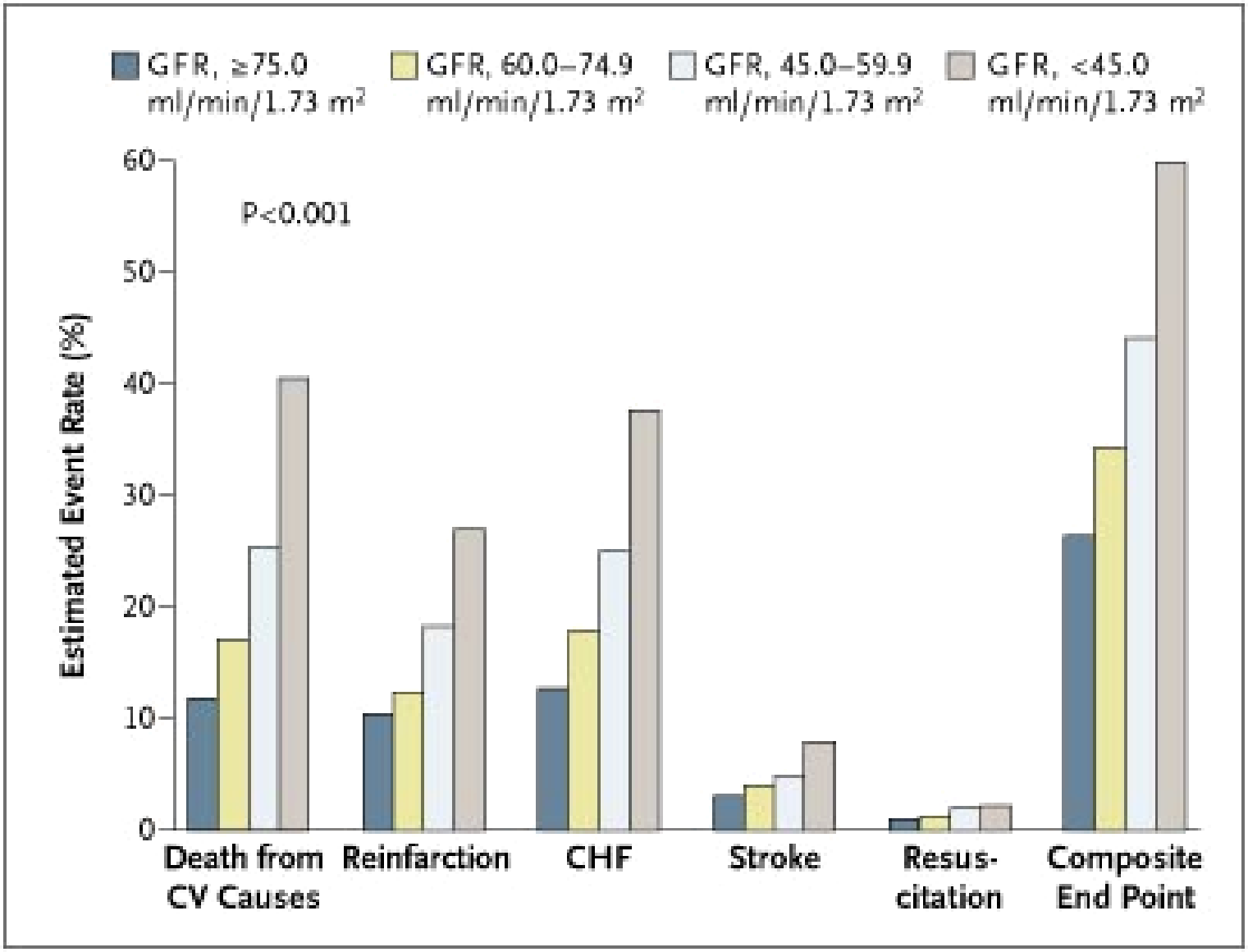
# RUOLO DEL SNS

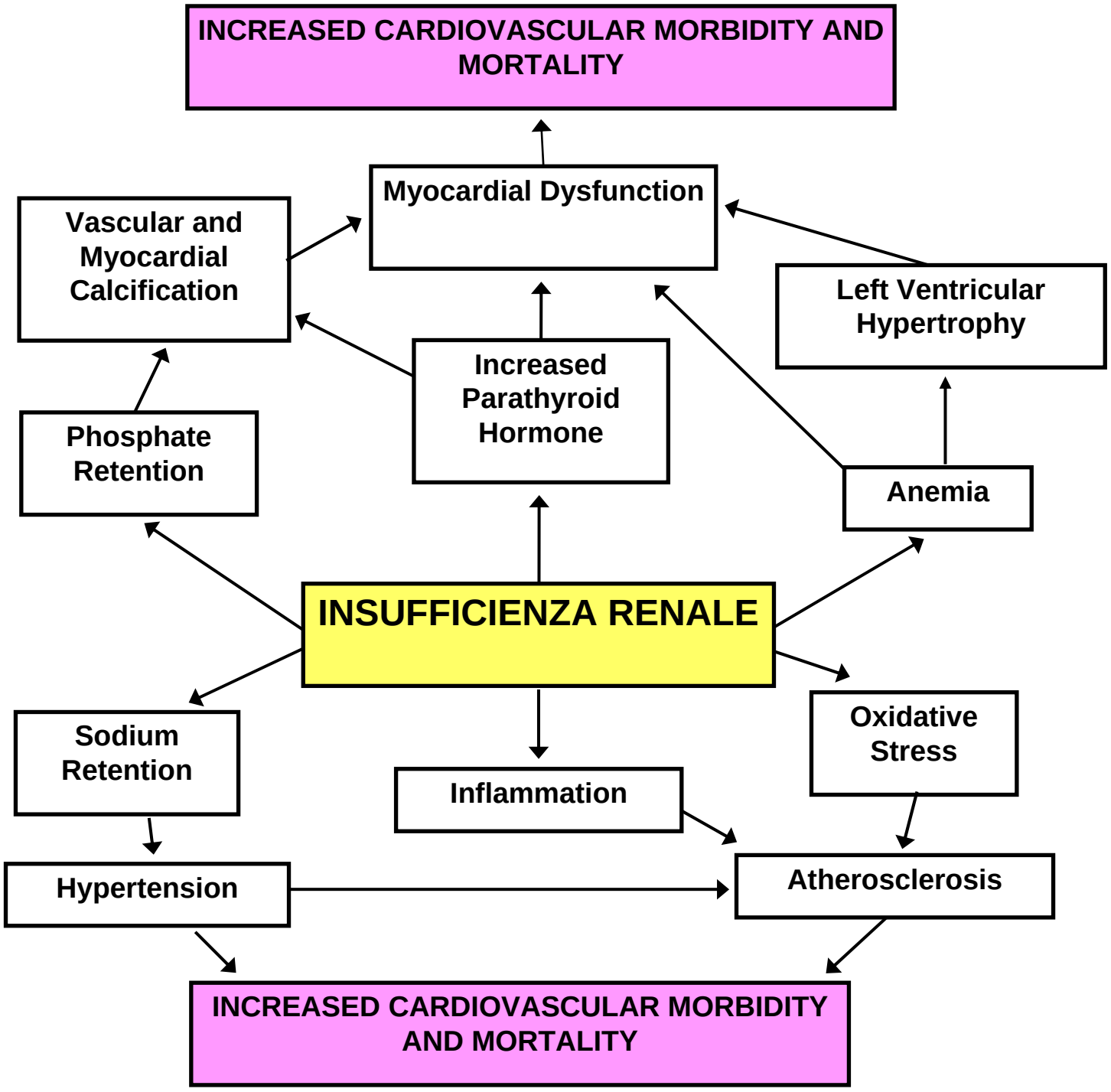


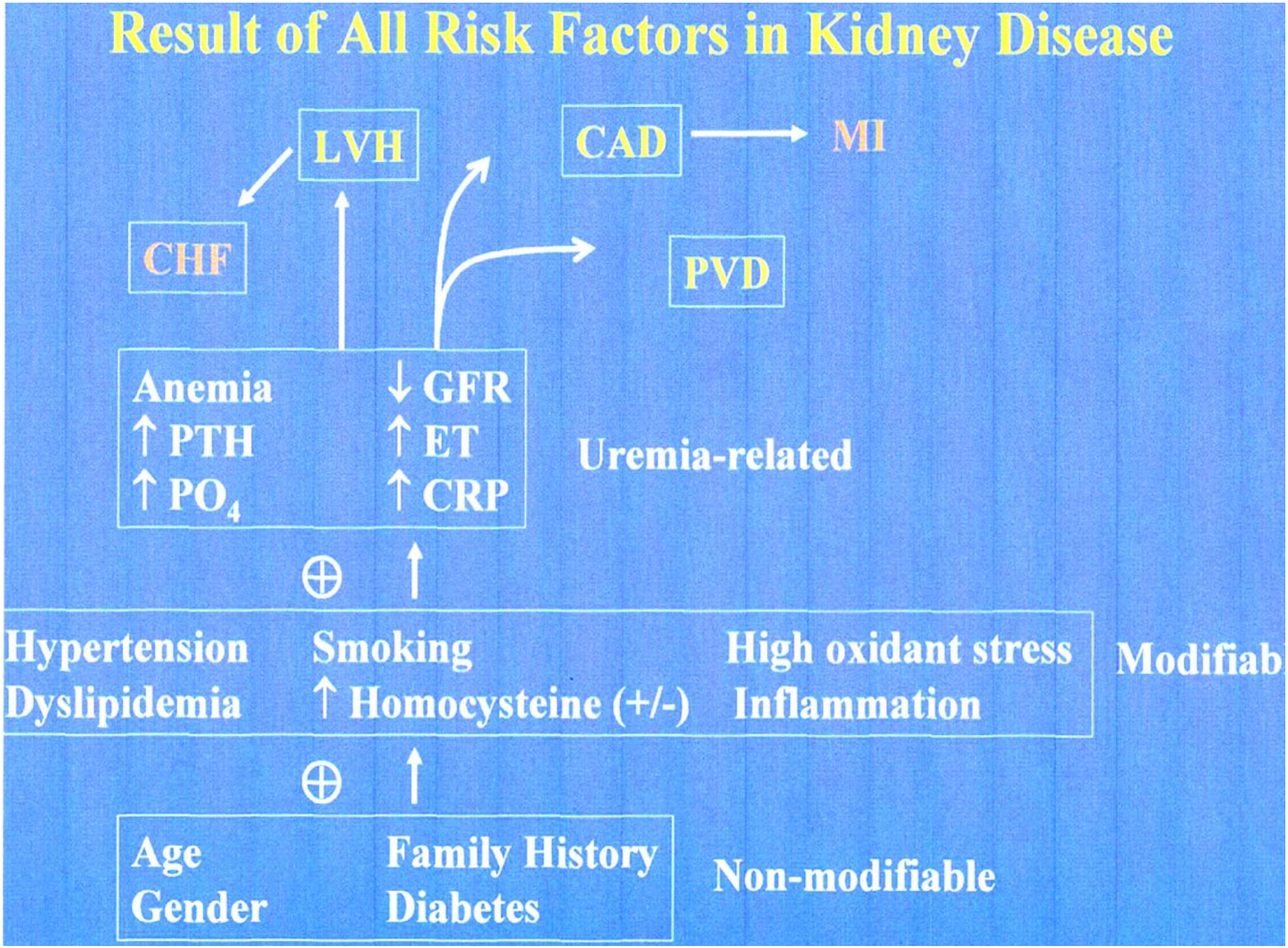

Volume/ total body sodium excess
Stimulation of renin-angiotensin system
Augmented sympathetic tone


A
Age-Standardized Rate of Death from Any Cause (per 100 person-yr)
0.76
1.08
4.76
11.36
14.14
≥60
45–59
30–44
15–29
<15
Estimated GFR (ml/min/1.73 m²)
No. of Events 25,803 11,569 7802 4408 1842
B
Age-Standardized Rate of Cardiovascular Events (per 100 person-yr)
2.11
3.65
11.29
21.80
36.60
≥60
45–59
30–44
15–29
<15
Estimated GFR (ml/min/1.73 m²)
No. of Events 73,108 34,690 18,580 8809 3824
C
Age-Standardized Rate of Hospitalization (per 100 person-yr)
13.54
17.22
45.26
86.75
144.61
≥60
45–59
30–44
15–29
<15
Estimated GFR (ml/min/1.73 m²)
No. of Events 366,757 106,543 49,177 20,581 11,593

# GFR E MALATTIE CARDIOVASCOLARI




INCREASED CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY
Myocardial Dysfunction
Vascular and Myocardial Calcification
Left Ventricular Hypertrophy
Increased Parathyroid Hormone
Phosphate Retention
Anemia
INSUFFICIENZA RENALE
Sodium Retention
Oxidative Stress
Inflammation
Hypertension
Atherosclerosis
INCREASED CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY


Result of All Risk Factors in Kidney Disease
LVH
CAD
MI
CHF
PVD
Anemia
↑ PTH
↑ $PO_4$
↓ GFR
↑ ET
↑ CRP
Uremia-related
⊕
Hypertension
Dyslipidemia
Smoking
↑ Homocysteine (+/-)
High oxidant stress
Inflammation
Modifiab
⊕
Age
Gender
Family History
Diabetes
Non-modifiable

# ALTRI FATTORI

- Nella genesi dell'ipertensione nella insufficienza renale concorre l'alterazione del bilanciamento naturale tra le sostanze ad azione dilatatrice e costrittrice prodotte dall'endotelio
- Nei pazienti con insufficienza renale cronica è stata dimostrata una iperattività dell'endotelina ed una ridotta produzione di NO

# Imbalance in Factors Affecting Vascular Tone and Structure

**Constrictors/ Growth Promoters**

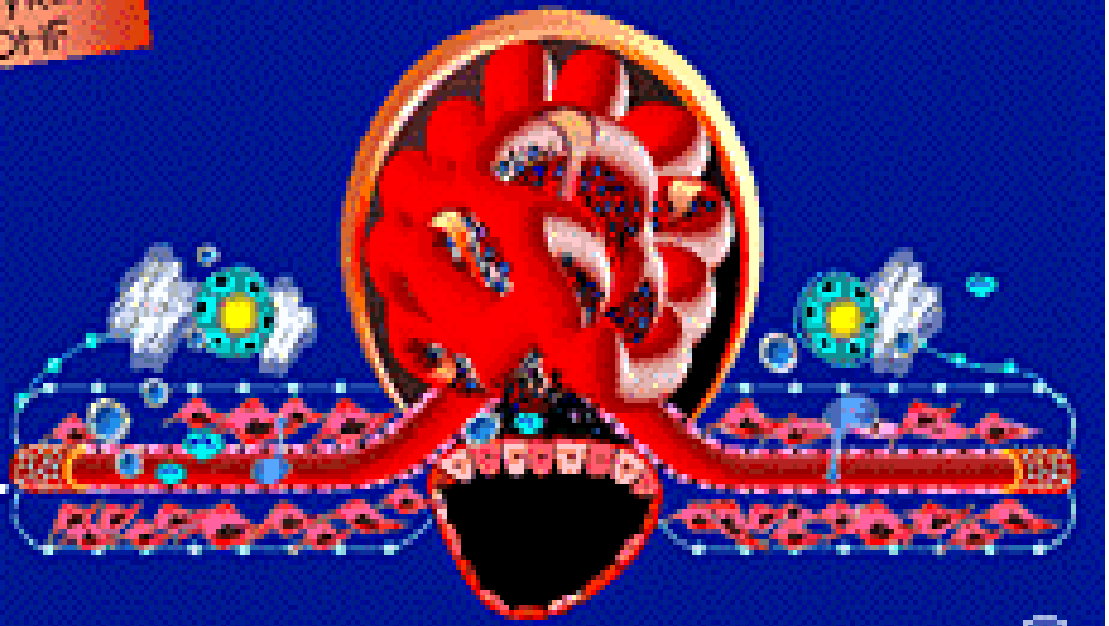
- Angiotensin II
- Catecholamines
- Endothelin-1
- ROS
- Cytokines
- EDCF

**Dilators/ Growth Inhibitors**

- Nitric Oxide
- Prostacyclin
- Bradykinin
- EDHF

Vascular tone and structure

Nephron destruction and renal failure

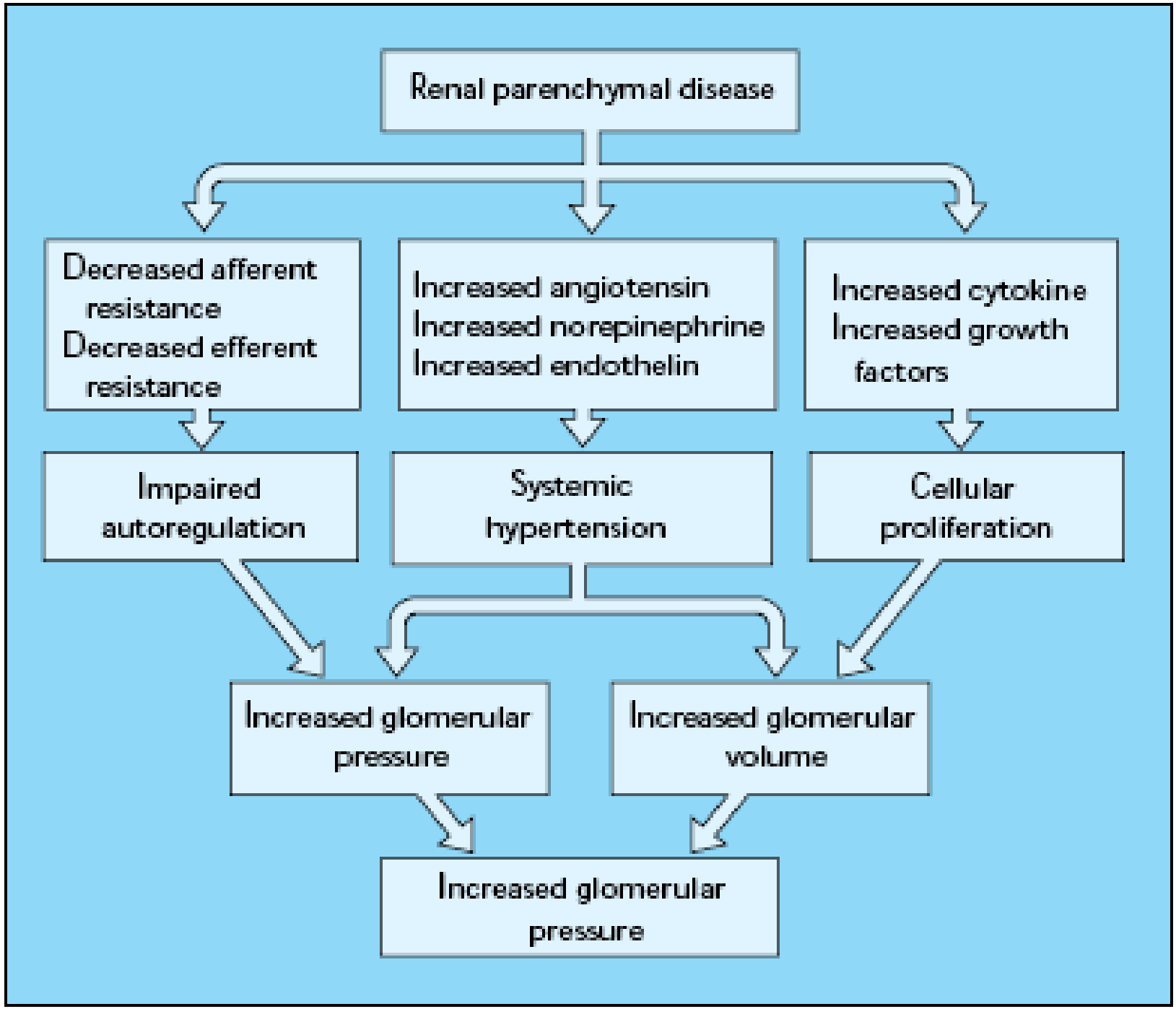


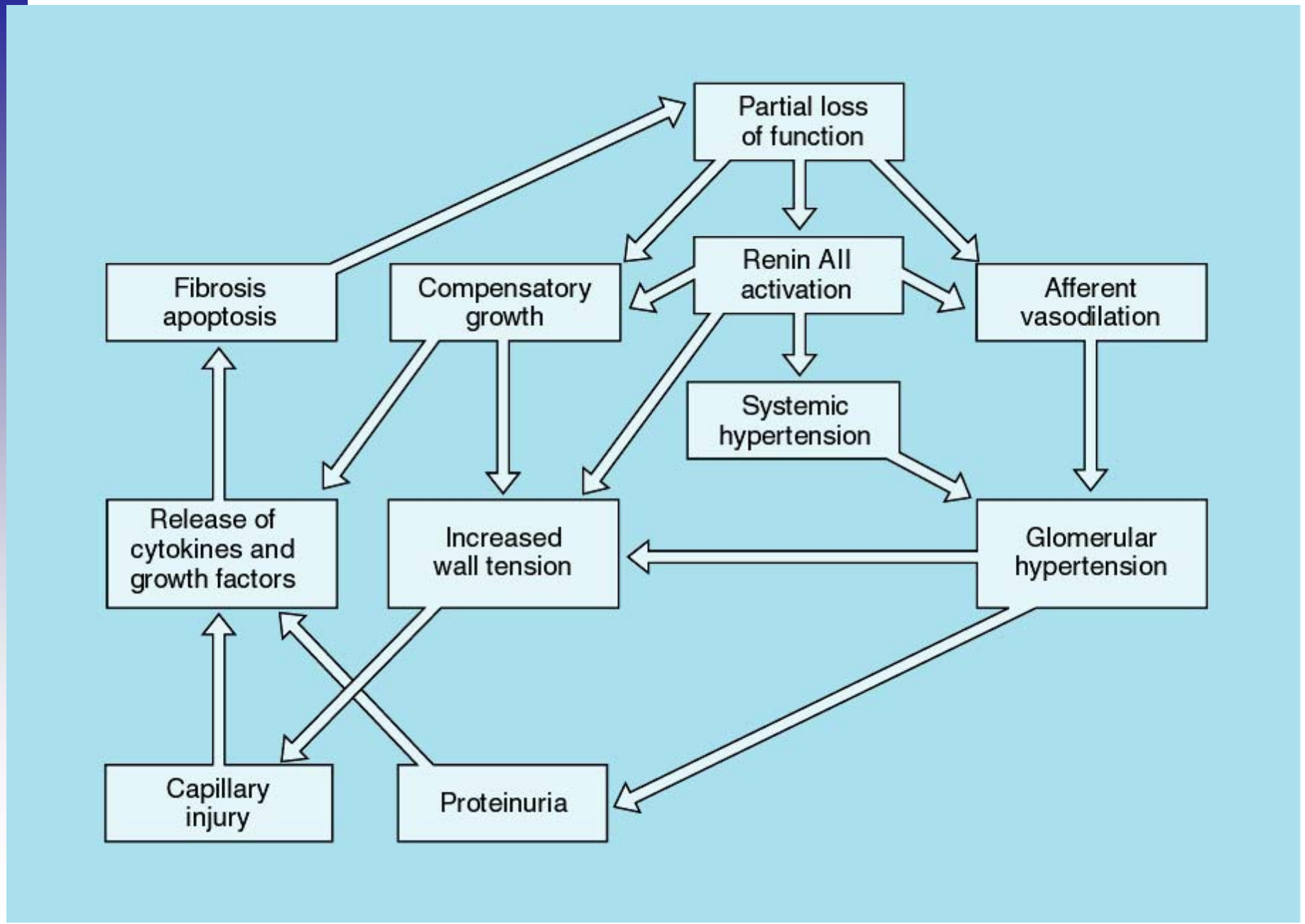
EDHF= endothelium-derived hyperpolarizing factors

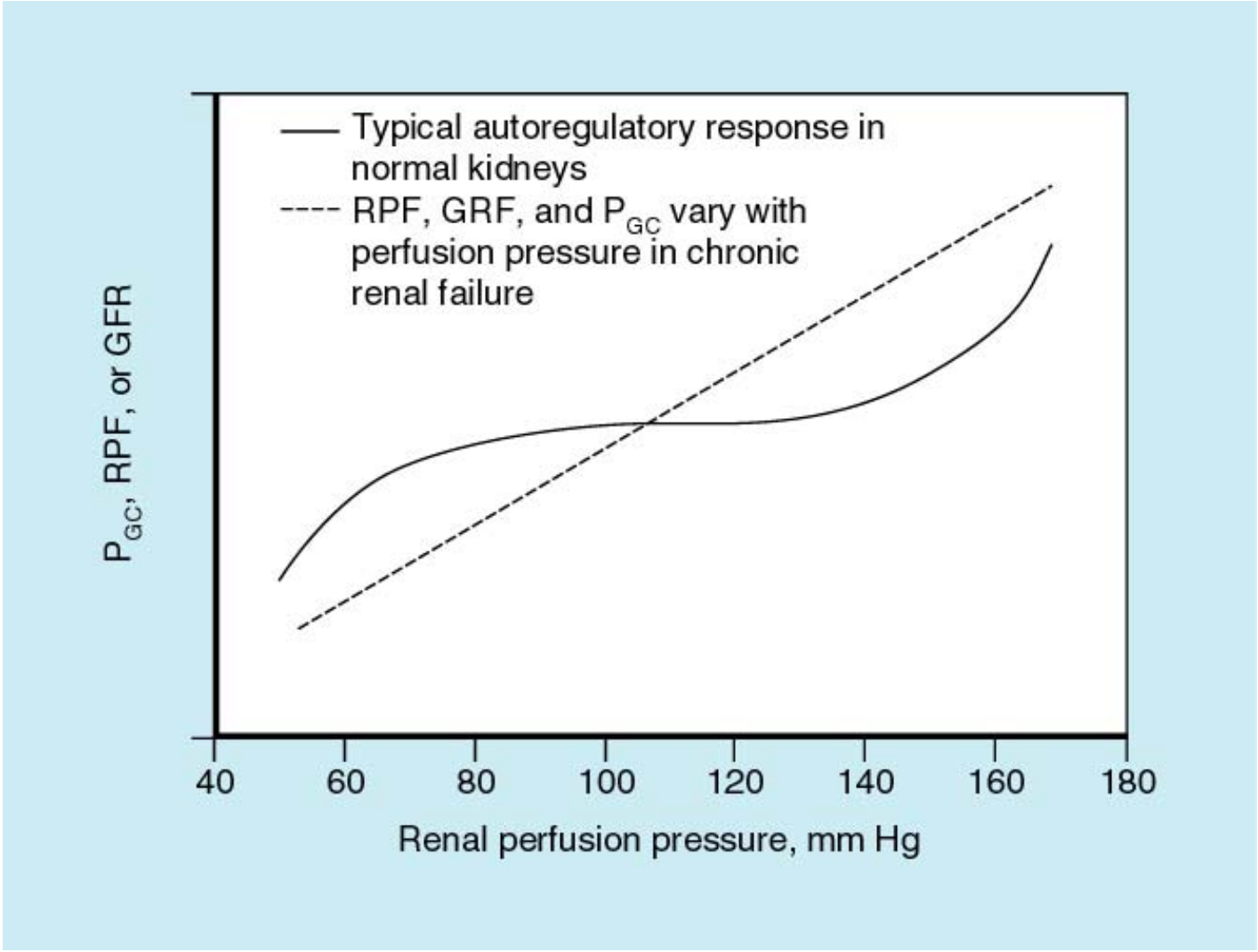
ROS= reactive oxygen species

EDCF= endothelium-derived constricting factors

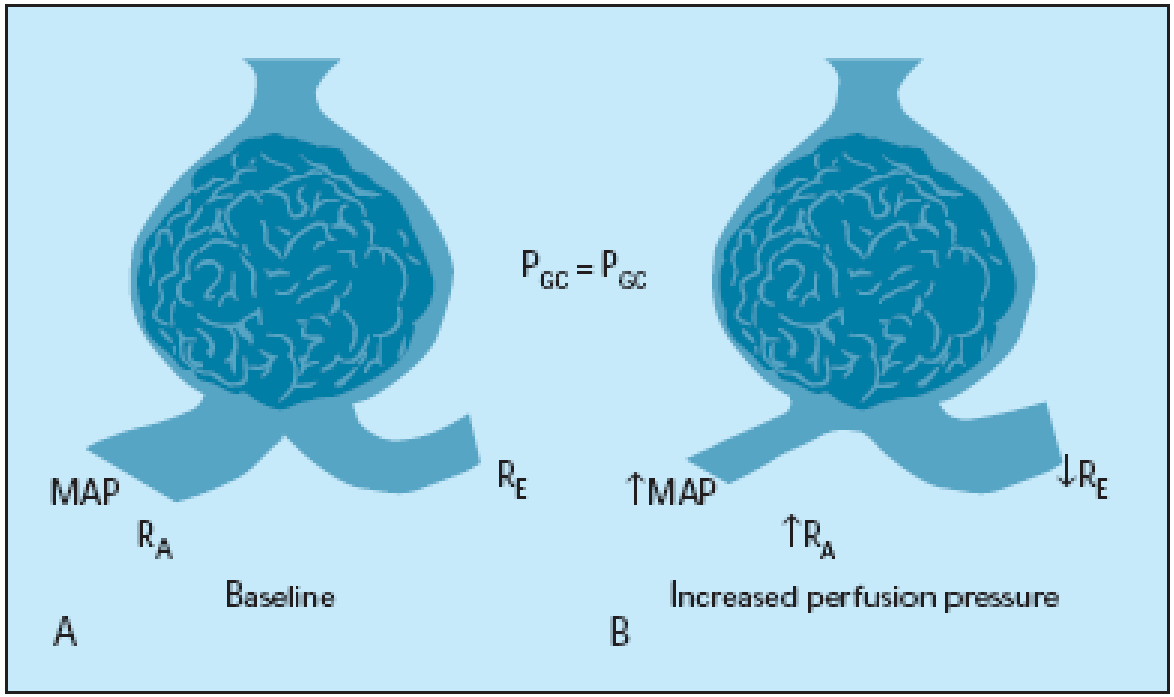
www.hypertensiononline.org

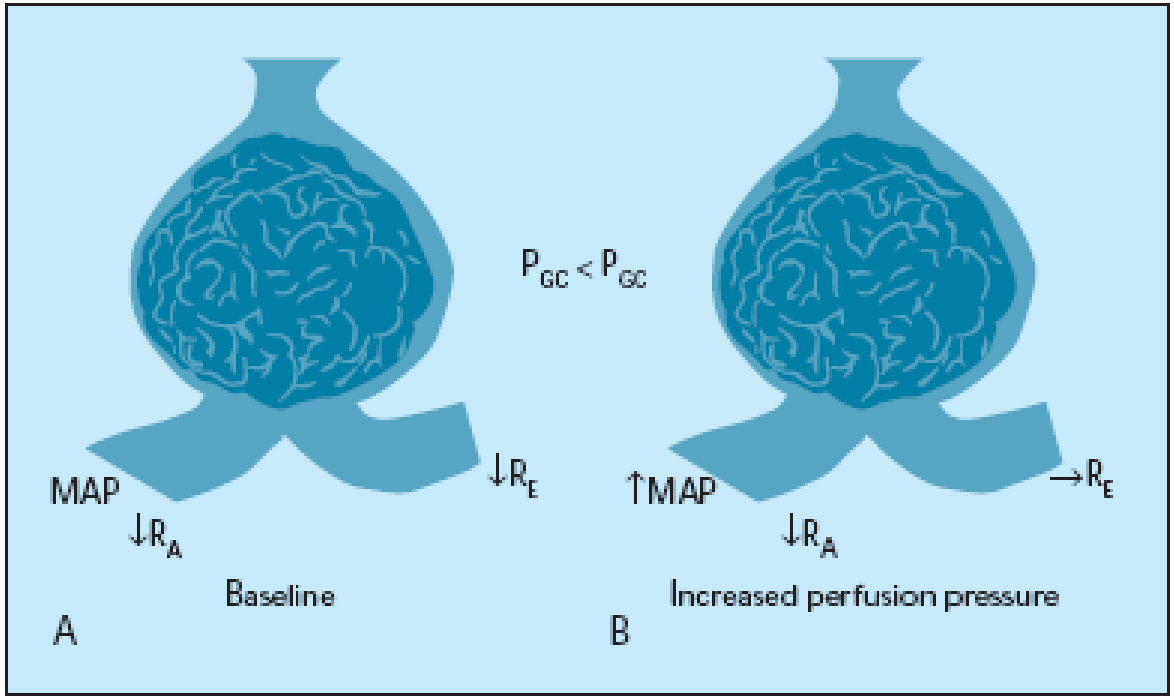

Renal parenchymal disease
Decreased afferent resistance
Decreased efferent resistance
Increased angiotensin
Increased norepinephrine
Increased endothelin
Increased cytokine
Increased growth factors
Impaired autoregulation
Systemic hypertension
Cellular proliferation
Increased glomerular pressure
Increased glomerular volume
Increased glomerular pressure

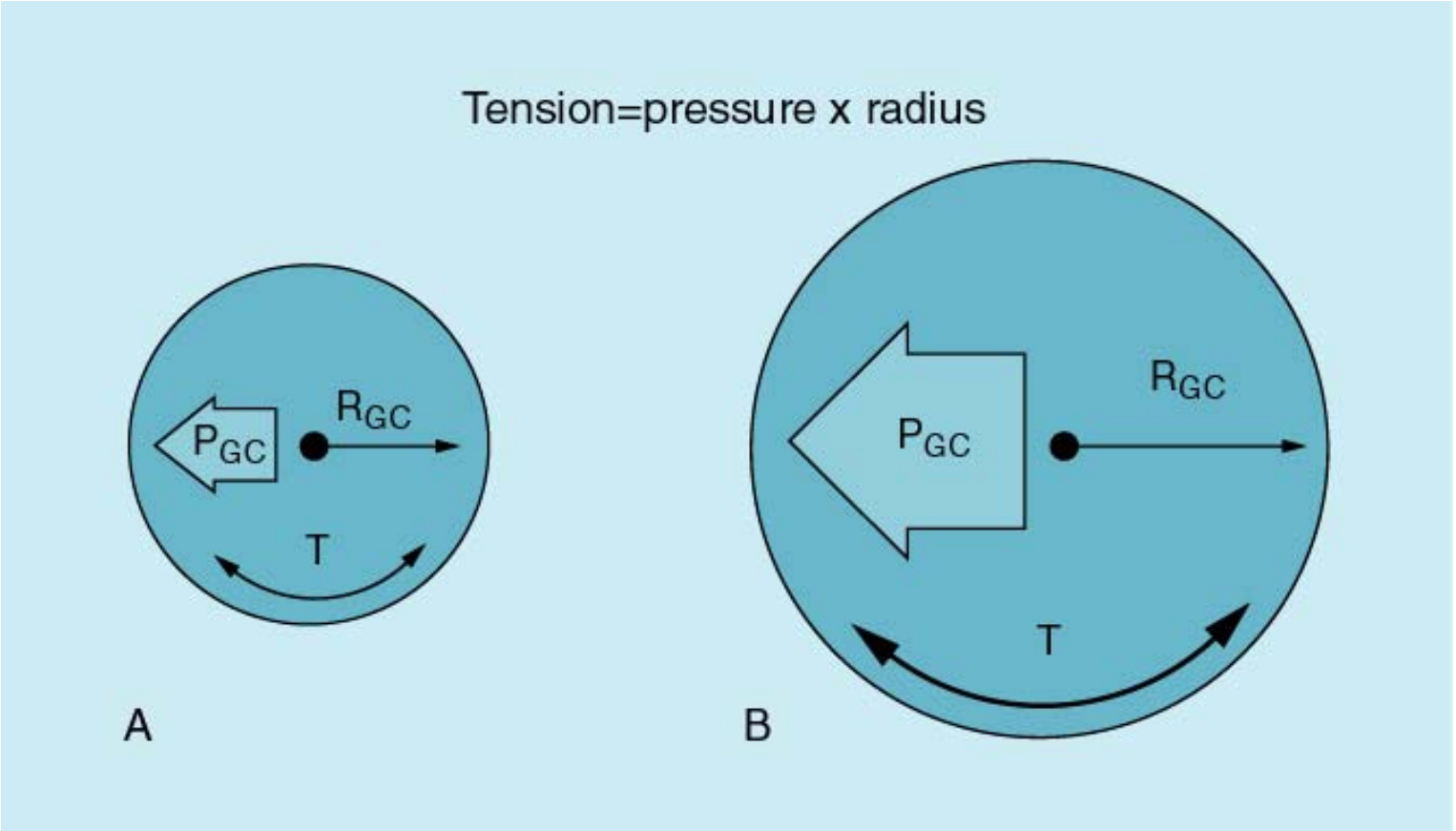

Partial loss of function
Fibrosis apoptosis
Compensatory growth
Renin AII activation
Afferent vasodilation
Systemic hypertension
Release of cytokines and growth factors
Increased wall tension
Glomerular hypertension
Capillary injury
Proteinuria



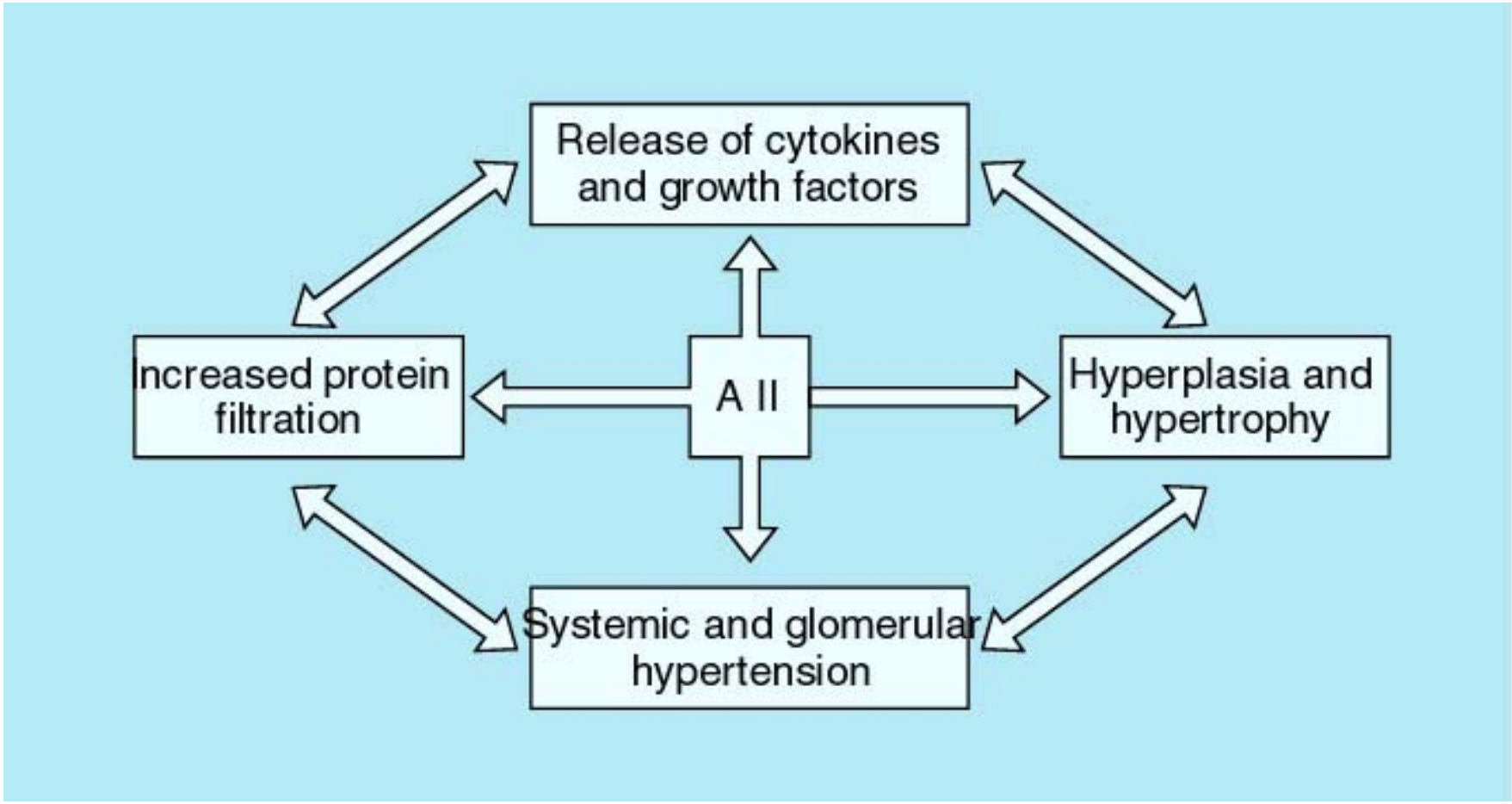

Lance D. Dworkin & Douglas G. Shemin


$P_{GC} = P_{GC}$
MAP
$R_A$
$R_E$
Baseline
A
↑MAP
↑$R_A$
↓$R_E$
Increased perfusion pressure
B

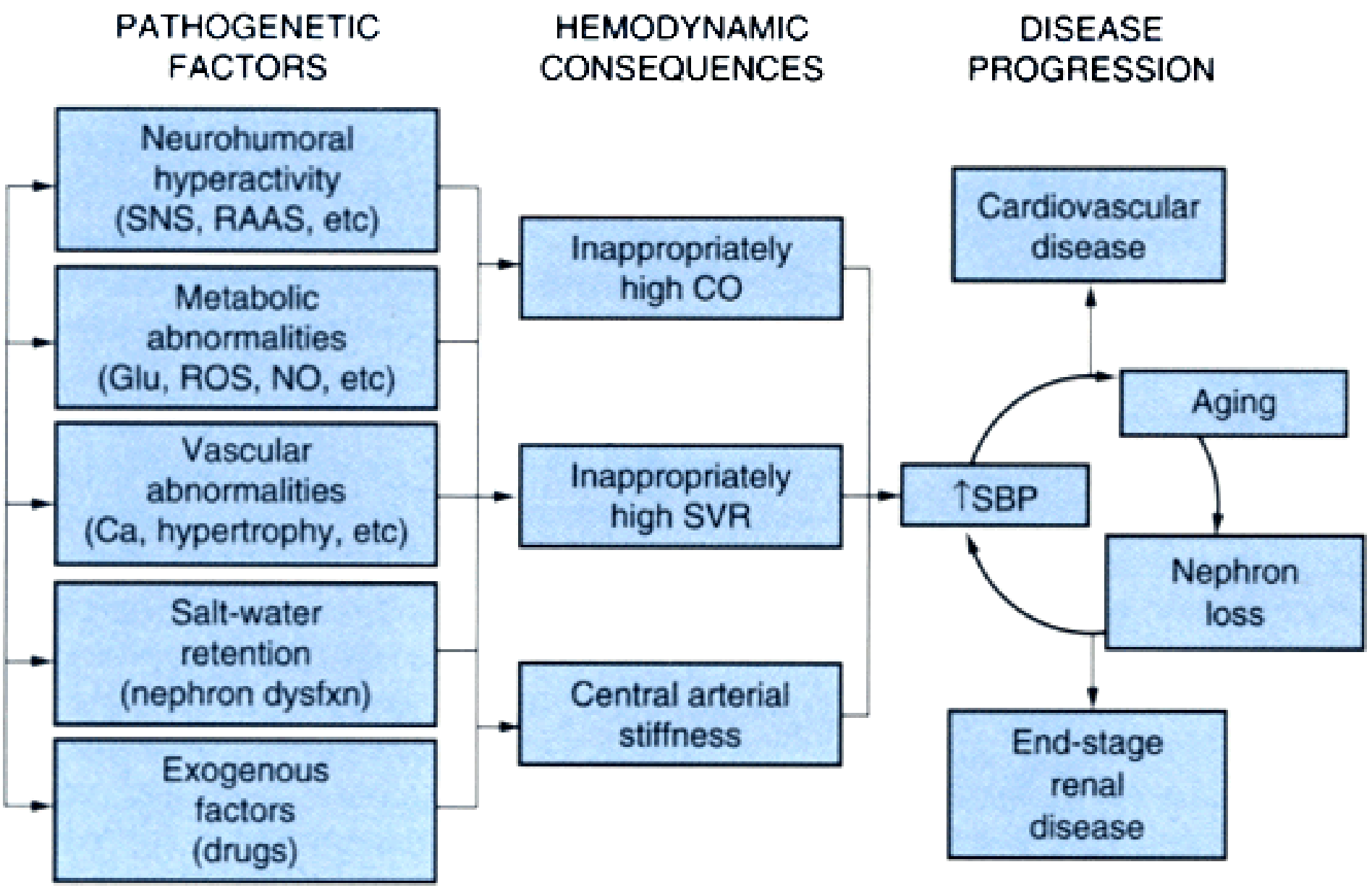

$P_{GC} < P_{GC}$
MAP
↓$R_A$
↓$R_E$
Baseline
A
↑MAP
↓$R_A$
→$R_E$
Increased perfusion pressure
B




Lance D. Dworkin & Douglas G. Shemin

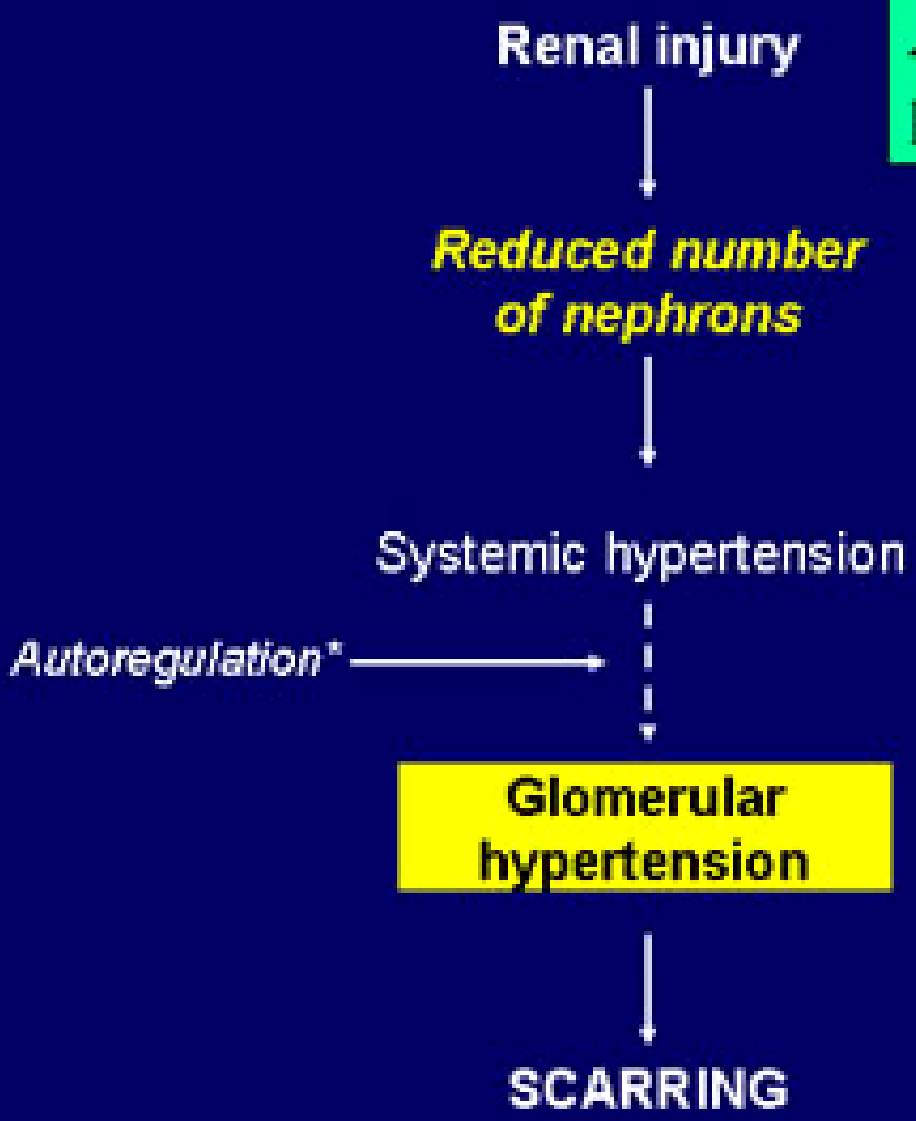



Lance D. Dworkin & Douglas G. Shemin


PATHOGENETIC FACTORS
HEMODYNAMIC CONSEQUENCES
DISEASE PROGRESSION
Neurohumoral hyperactivity (SNS, RAAS, etc)
Metabolic abnormalities (Glu, ROS, NO, etc)
Vascular abnormalities (Ca, hypertrophy, etc)
Salt-water retention (nephron dysfxn)
Exogenous factors (drugs)
Inappropriately high CO
Inappropriately high SVR
Central arterial stiffness
↑SBP
Cardiovascular disease
Aging
Nephron loss
End-stage renal disease

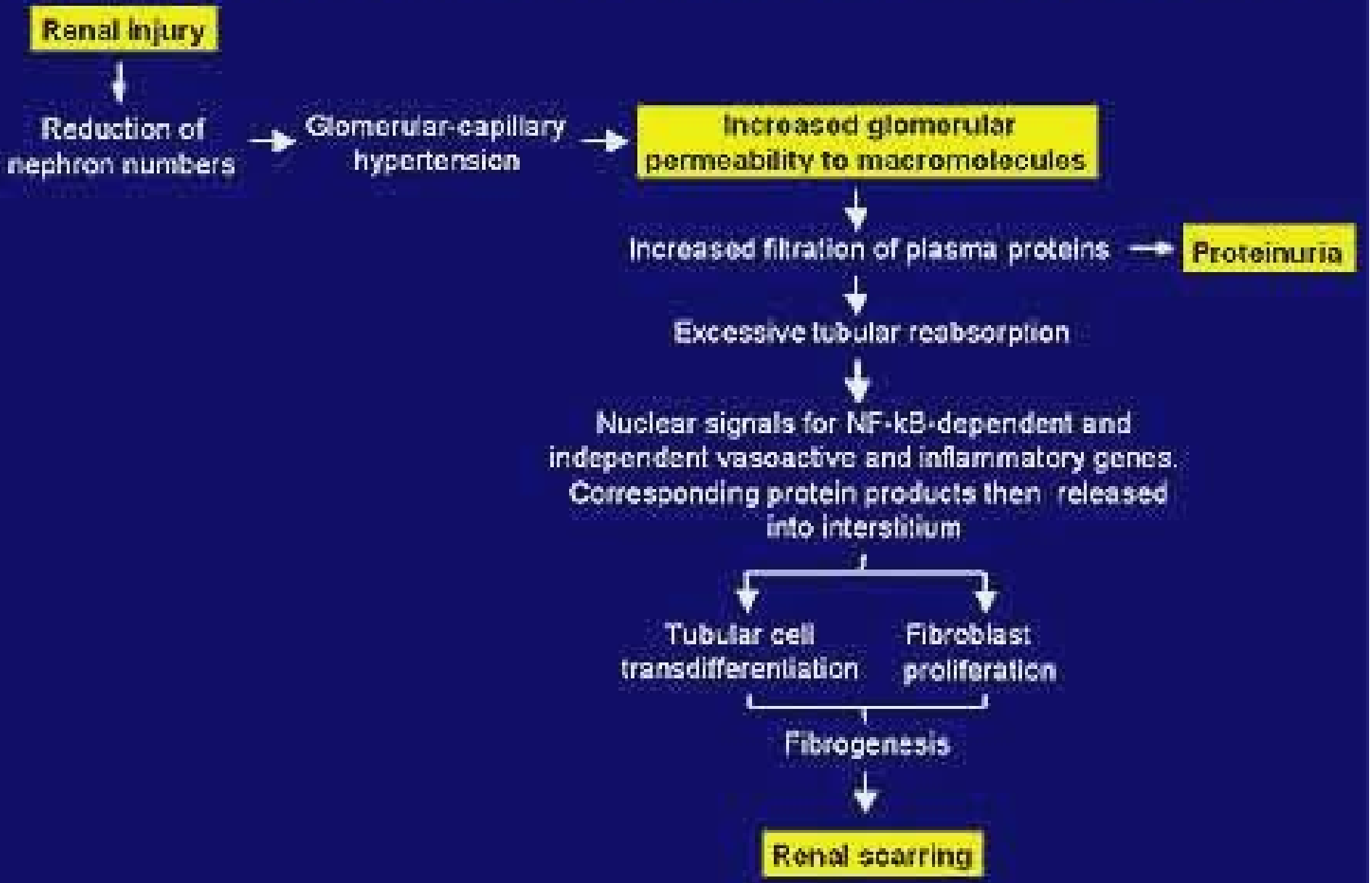
Brenner, Meyer, Hostetter, *N Engl J Med*, 1982

**A unifying hypothesis for the progressive nature of renal disease**



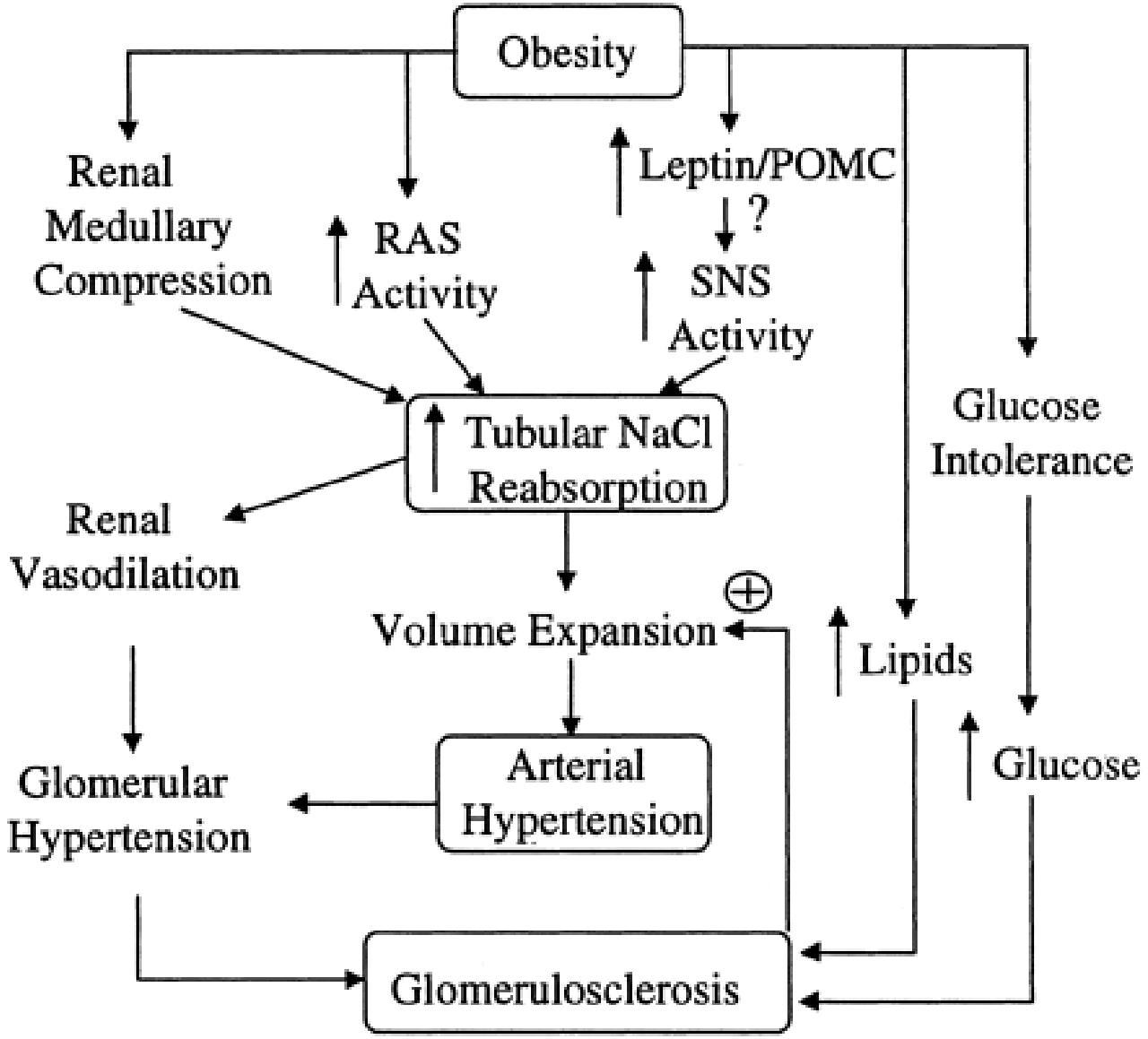

* Lost in diabetes

# PATHOPHYSIOLOGY OF PROGRESSIVE NEPHROPATHIES

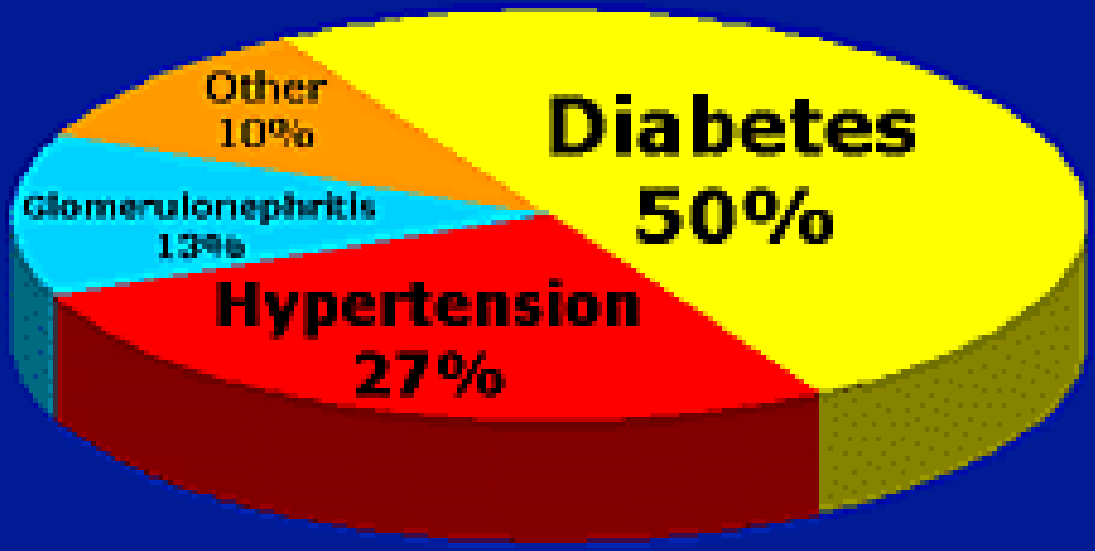



Remuzzi and Bertani, *N Engl J Med*, 1998

# IPERTENSIONE E RENE



# Primary Diagnoses for Patients Who Start Dialysis




United States Renal Data System (USRDS)
2009 Annual Data Report • WWW.USRDS.ORG

www.hypertensiononline.org

# RENE E GRAVIDANZA

La capacità riproduttiva è strettamente legata all'integrità della funzione renale

La gravidanza in presenza di malattie renali è rischiosa e spesso senza successo

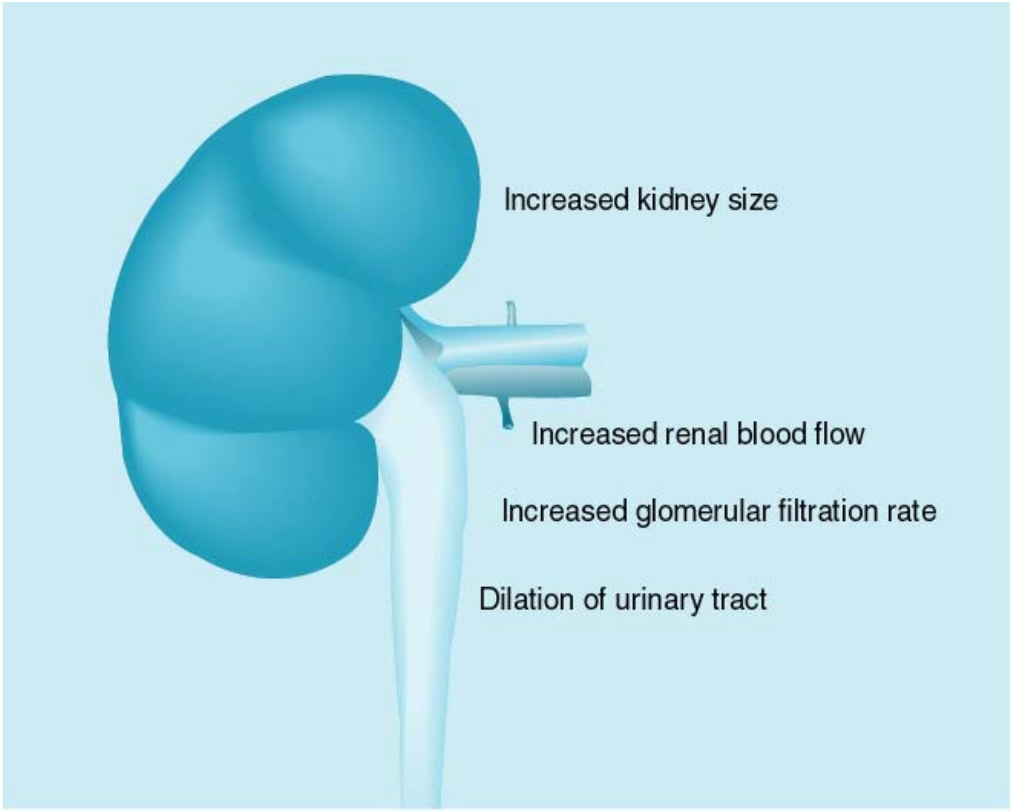
In particolare quanto più la funzione renale è vicina alla norma, tanto più probabile è un buon esito della gravidanza

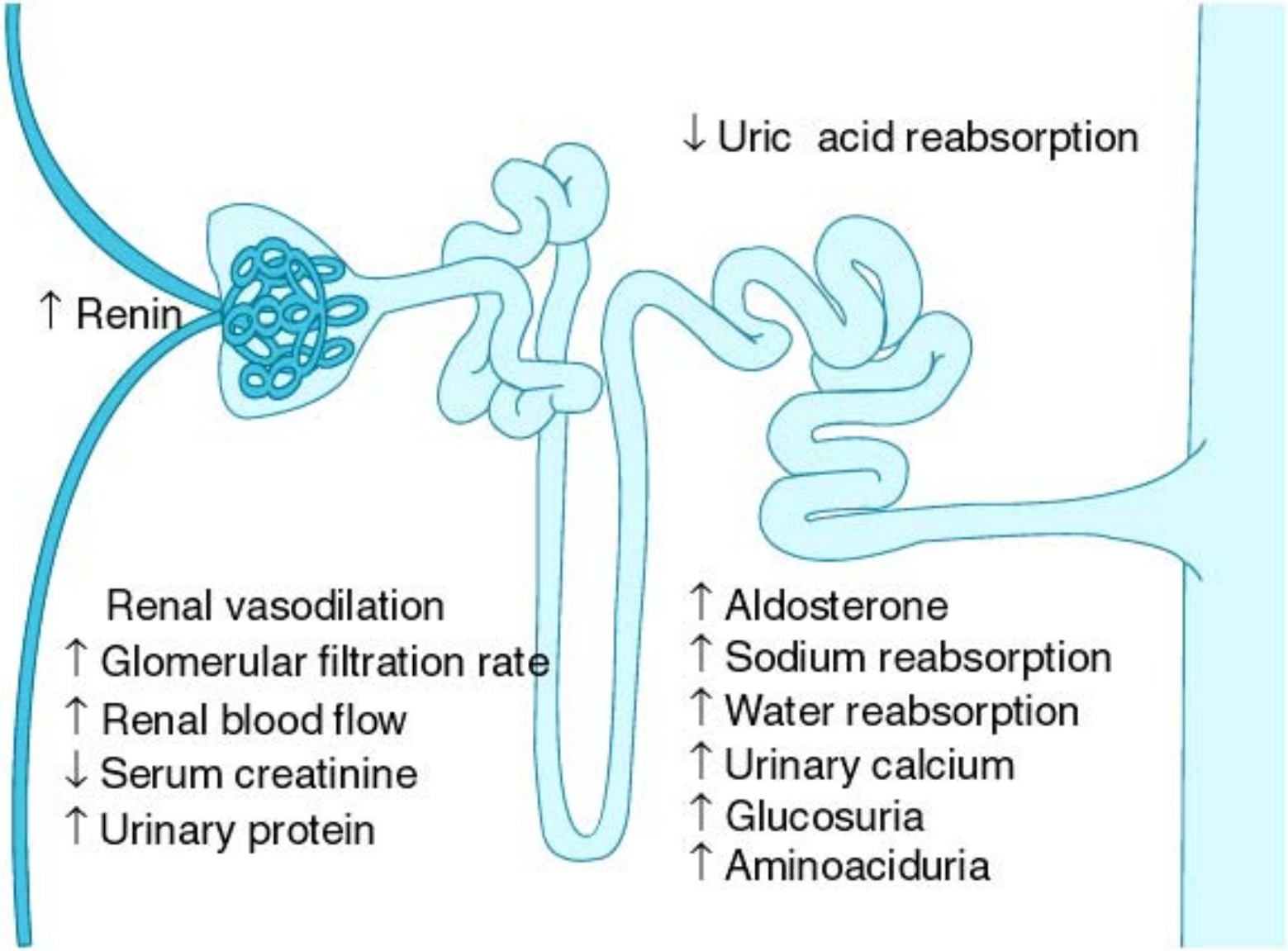
Per una corretta gestione delle pazienti gravide con malattie renali è importante conoscere le alterazioni fisiopatologiche che si verificano in gravidanza ed è necessaria la collaborazione tra ginecologo e nefrologo

# ALTERAZIONI FISIOPATOLOGICHE

## Variazioni anatomiche e funzionali

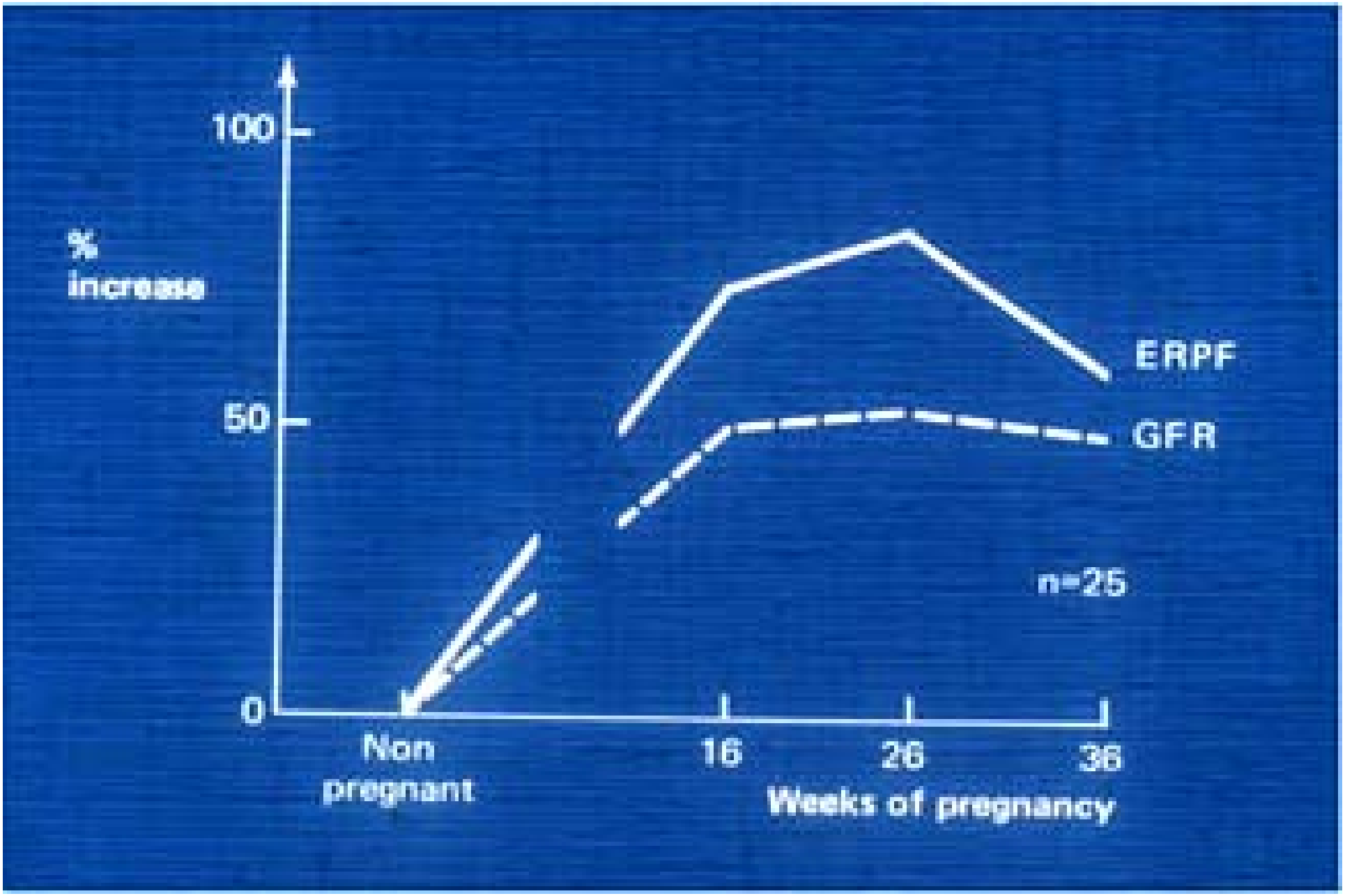
- **Il diametro longitudinale del rene aumenta di circa 1 cm**
- **Calici, pelvi ed ureteri si dilatano per meccanismo endocrino ed ostruttivo**
- **La stasi urinaria favorisce l'insorgenza di pielonefrite**
- **La raccolta delle urine può essere incorretta**
- **In gravidanza c'è una vasodilatazione che determina riduzione della pressione arteriosa**
- **Il flusso plasmatico renale ed il filtrato glomerulare aumentano fino ad un massimo del 50% alla fine del primo trimestre**
- **In conseguenza la creatininemia si riduce**




↓ Uric acid reabsorption
↑ Renin
Renal vasodilation
↑ Glomerular filtration rate
↑ Renal blood flow
↓ Serum creatinine
↑ Urinary protein
↑ Aldosterone
↑ Sodium reabsorption
↑ Water reabsorption
↑ Urinary calcium
↑ Glucosuria
↑ Aminoaciduria

| Basale | I trimestre | II trimestre | III trimestre |
|---|---|---|---|
| 0.83 mg/dl | 0.74 mg/dL | 0.58 mg/dL | 0.53 mg/dL |

- L'aumento del filtrato glomerulare fa aumentare l'escrezione di glucosio, aminoacidi, calcio e proteine (limite normale da 150 a 300 mg/die)
- C'è una perdita di bicarbonato per cui le urine sono più alcaline e la concentrazione ematica si riduce di 4 mmol/L
- L'osmolalità plasmatica si riduce di circa 5-10 mOsmol/kg
- L'acqua corporea totale aumenta di 6-8 L ed il volume ematico aumenta fino al 50% a metà periodo
- Si verifica una ritenzione cumulativa di sodio di circa 900 mEq
- La pressione arteriosa si riduce fino a 10 mmHg per la diastolica fino a tornare ai valori precedenti prima del parto
- La calcemia si riduce
- Aumenta l'increzione di vit D3 per aumentata produzione renale e placentare per cui c'è un maggior assorbimento intestinale e maggiore calciuria (>300 mg/die)


100
%
increase
50
0
ERPF
GFR
n=25
Non
pregnant
16
26
36
Weeks of pregnancy

# Malattie renali in gravidanza

Possono essere dovute a:

- malattia preesistente già diagnosticata
- malattia preesistente non ancora diagnosticata
- malattia renale che si sviluppa in gravidanza

Il buon esito di una gravidanza dipende più dalla funzione renale che dal tipo di malattia

Si considerano tre categorie

| Creatininemia | <1.5 mg/dL | 1.5 – 3 mg/dL | >3 mg/dL |
|---|---|---|---|
| Complicazioni | 25% | 47% | 86% |
| Successo | 96% | 90% | 47% |
| Sequele a distanza | <3% | 25% | 53% |

# MALATTIE RENALI PREESISTENTI

- GLOMERULONEFRITI: l'esito dipende dalla funzione e non dal tipo di malattia
- RENI POLICISTICI: maggiore incidenza di preeclampsia, parto prematuro ed infezioni delle vie urinarie

  Gravidanze ripetute provocano un aumento delle dimensioni delle cisti renali ed epatiche

  Prima del parto valutare la presenza di aneurismi cerebrali

  Bisogna informare la paziente che il 50% dei figli potrebbero avere la malattia
- REFLUSSO VESCICO-URETERALE

  La dilatazione delle vie urinarie e la stasi favoriscono un aggravamento del reflusso

  Si raccomanda abbondante idratazione e controllo frequente per l'infezione

# MALATTIE RENALI CHE SI MANIFESTANO PER LA PRIMA VOLTA IN GRAVIDANZA

- La pielonefrite è più frequente in gravidanza
- Insufficienza renale acuta associata di solito ad interruzioni di gravidanza
- HELLP sindrome (*h*emolysis, *e*levated *l*iver enzymes, *l*ow *p*latelet count)
- Sindrome uremico-emolitica (post-partum) e porpora trombotica trombocitopenica (ante-partum)
- Necrosi corticale renale da distacco della placenta. Si manifesta con oligo-anuria, ematuria e dolore al fianco
- Uropatia ostruttiva

La fertilità delle pazienti in dialisi è ridotta e la maggior parte delle gravidanze si verificano nei primi anni di dialisi con esito favorevole dal 20% al 50% dei casi che raggiungono il II trimestre

La prematurità è frequente (85% prima della 36 settimana)

Bisogna incrementare a 20 le ore settimanali di dialisi

Controllare che l'apporto di calorie e di proteine sia regolare

Molte donne hanno avuto gravidanze dopo trapianto renale con alcune complicazioni

Materne: ridotta tolleranza ai carboidrati, ipertensione, aumentata incidenza di infezioni, gravidanza ectopica, rottura dell'utero

Fetali: parto prematuro, ridotta crescita intrauterina, anomalie congenite

Criteri per il concepimento

- Buone condizioni di salute e funzione renale stabile per 2 anni dopo il trapianto
- Proteinuria assente o minima
- Pressione normale o facilmente trattabile
- Assenza di dilatazione delle vie escretrici
- Creatininemia <1.5 mg/dL

# PRE-ECLAMPSIA

- LA PRE-ECLAMPSIA E’ UNA COMPLICANZA DELLA GRAVIDANZA CHE SI VERIFICA NELL’8%
- E’ CARATTERIZZATA DA IPERTENSIONE ARTERIOSA E PROTEINURIA
- SI MANIFESTA DOPO 20 SETTIMANE

# PREECLAMPSIA

È una patologia che si riscontra solo in gravidanza ed una malattia sistemica caratterizzata da:

**Madre**
- ipertensione
- edema
- proteinuria >300 mg/die
- alterazioni della coagulazione
- alterazioni epatiche

**Feto**
- insufficienza placentare
- ritardo di accrescimento
- morte

**Eclampsia = preeclampsia + convulsioni**

**Più frequentemente si manifesta nel terzo trimestre, raramente nel secondo**

**Fattori di rischio**

Primipara
Malattie renali preesistenti
Ipertensione
Diabete
Gestazioni numerose
Familiarità
Età avanzata ≥ 40 anni
Mola idatiforme
10 anni di intervallo dall'ultima gravidanza

Patologia: alterazione della funzione endoteliale con ridotta sintesi di ossido nitrico e prostaciclina ed aumentata sintesi di endotelina. Deficit di invasione trofoblastica delle arterie spirali uterine che sono più piccole e determinano una ridotta perfusione placentare

Nel rene si rileva endoteliosi dei capillari glomerulari che presentano cellule endoteliali rigonfie e contenuto ematico ridotto

FG e PRP si riducono del 25%

Aumenta l'uricemia per cui un valore di 4.5 mg/dL è sospetto ed il livello di uricemia correla con la gravità delle lesioni renali

La proteinuria è sempre presente ma variabile e se elevata è associata a perdita del feto
C'è marcata ipocalciuria

I sintomi più gravi sono: convulsioni, insufficienza epatica e piastrinopenia